

# **Induktionschemotherapie (IC) gefolgt von Strahlentherapie zum Larynxerhalt bei fortgeschrittenen Larynx- und Hypopharynxkarzinomen: Prädiktion des Outcomes nach einem Zyklus IC**

## **Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät

der Universität Leipzig

eingereicht von:

Anne Krüger

geboren am 05.02.1989 in Wurzen

angefertigt an:

Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde/Plastische Chirurgie

Universität Leipzig

Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Dietz

Betreuer:

Prof. Dr. med. Andreas Dietz

Dr. rer. nat. Gunnar Wichmann

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 12.12.2017

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung.....</b>	<b>3</b>
<b>1.1. Larynx- und Hypopharynxkarzinome (LHSCC) .....</b>	<b>3</b>
1.1.1. Inzidenz.....	3
1.1.2. Prognose .....	4
1.1.3. Therapie .....	5
<b>1.2. Entwicklung in der Therapie des fortgeschrittenen LHSCC.....</b>	<b>7</b>
1.2.1. Larynxorganerhalt.....	7
1.2.2. Risiken und Komplikationen .....	10
1.2.3. Patientenselektion.....	10
<b>1.3. Fragestellung.....</b>	<b>11</b>
<b>2. Publikationsmanuskript.....</b>	<b>13</b>
<b>3. Zusammenfassung der Arbeit .....</b>	<b>27</b>
<b>4. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>31</b>
<b>5. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>35</b>
<b>6. Anhang.....</b>	<b>36</b>

## 1. Einleitung

Tumoren im Kopf-Hals-Bereich entstehen zu ca. 90% durch neoplastische Transformation von Plattenepithelzellen. Diese Plattenepithelkarzinome werden als „*Head and neck squamose cell carcinomas*“, kurz HNSCC, bezeichnet. Zu dieser Gruppe gehören u.a. auch Larynx- und Hypopharynxkarzinome (LHSCC). Maligne Tumoren des Larynx und Hypopharynx machen ca. 30 - 40 % der bösartigen Neubildungen im Kopf-Hals-Bereich aus [1]. Haupterkrankungsalter liegt nach der 6. Lebensdekade [1] (Abb. 1).

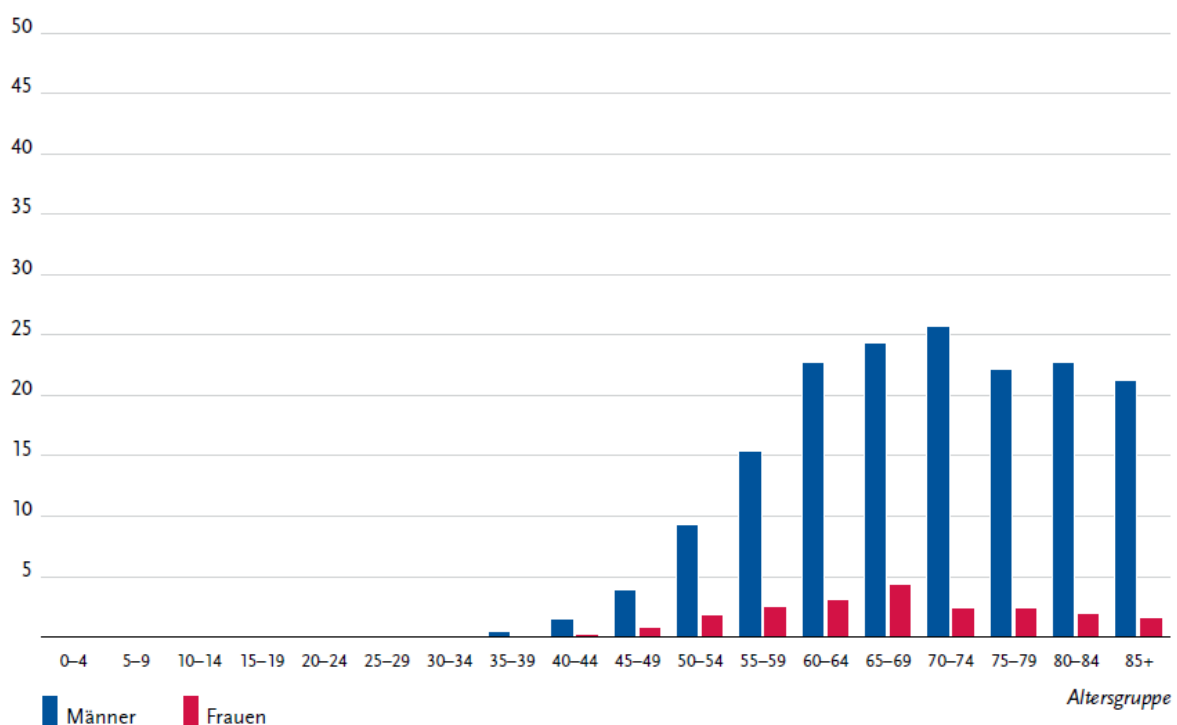


Abb. 1: Altersspezifische Erkrankungsrate des Larynxkarzinoms nach Geschlecht in Deutschland 2011-2012; je 100.000 EW (Robert-Koch-Institut, 2014)

### 1.1. Larynx- und Hypopharynxkarzinome (LHSCC)

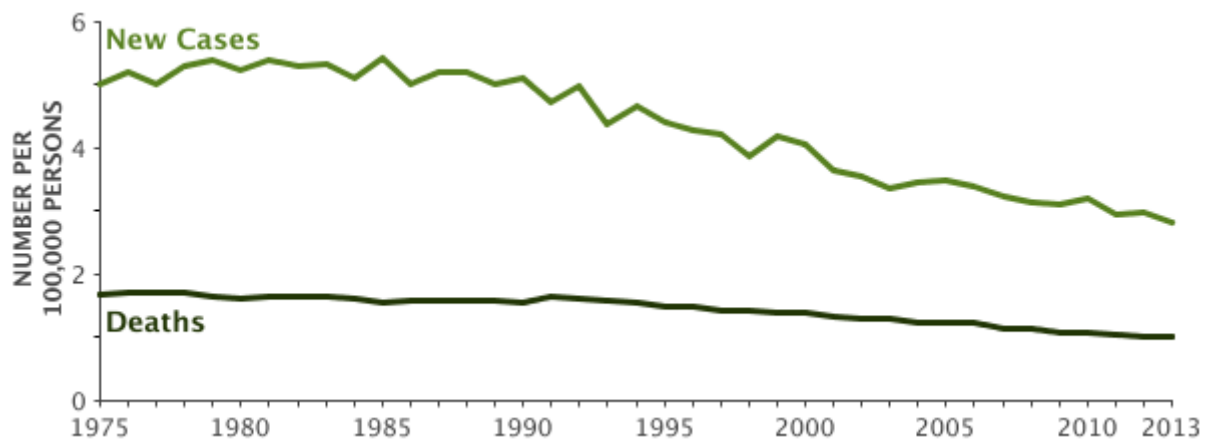
#### 1.1.1. Inzidenz

2012 gab es laut WHO 157 000 Neuerkrankungen weltweit [1]. Hauptrisikofaktoren des LHSCC sind neben Präkanzerosen und chronischen Laryngitiden vor allem der chronische Tabak- und Alkoholabusus [2]. Aktuell dominiert die Auffassung, dass der im Bereich Mundhöhle und Oropharynx relevante Risikofaktor einer Infektion mit onkogenen Subtypen von Humanen Papillomviren (HPV) im Bereich des Larynx und Hypopharynx nur eine geringe Rolle spielt [2]. Der größere Anteil (53%) der Larynxkarzinome wird in den Industrieländern diagnostiziert, wobei die höchsten Inzidenzen

in Osteuropa und der Karibik zu finden sind [1]. Das männliche Geschlecht ist bei dieser Erkrankung deutlich häufiger betroffen. Risikofaktoren-assoziiert wächst der Anteil der Frauen jedoch stetig [2].

### 1.1.2. Prognose

Das *National Cancer Institute* in den USA, welches mittels des Registers „*Surveillance, Epidemiology, and End Results*“ (SEER) Überlebensanalysen an der US-amerikanischen Bevölkerung durchführte, zeigt, dass Karzinome des Larynx in den USA hinsichtlich Inzidenz und Todesursache rückläufig sind. Die 5-Jahresüberlebensrate (5-JÜR) dagegen war von 1975 bis 2008 konstant zwischen 60 und 68 % (Abb. 2)



Jahr	1975	1980	1985	1990	1995	2000	2004	2008
5-JÜR	63,2%	66,5%	67,4%	64,5%	66,1%	63,3%	62,2%	64,1%

Abb. 2: Übersicht der Entwicklung der Inzidenzen neu diagnostizierter Larynxkarzinome, der Sterbefälle und der 5-Jahresüberlebensrate des Larynxkarzinoms über die Jahre 1975-2013 in den USA (SEER Stat Fact Sheets: Larynx Cancer; <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/laryn.html>)

Im gesamten europäischen Raum bewegt sich die relative 5-JÜR in einem ähnlichen Bereich. Dabei haben Larynxkarzinome mit 58,9% die höchste relative 5-JÜR in der Gruppe der HNSCC, welche über die letzten Jahre stabil blieb [3]. In Deutschland lag sie mit 60,1% etwas über dem europäischen Durchschnitt [3]. Hypopharynxkarzinome haben im europäischen Durchschnitt eine deutlich schlechtere 5-JÜR im Vergleich zu den Larynxkarzinomen (24,6% gegenüber 58,9%) [3]. Ein Grund dafür könnte sein, dass Symptome im Bereich des Larynx, v.a. im Bereich der Stimm lippen, deutlich früher auftreten als bei Hypopharynxkarzinomen. Dies führt dazu, dass Tumoren des

Hypopharynx häufiger erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden und somit mehr befallene Lymphknoten zum Diagnosezeitpunkt vorhanden sind. Glottische Larynxkarzinome sind selten mit lokoregionären Lymphknotenmetastasen assoziiert, da sie erst beim Durchbrechen der anatomischen Grenzen des Larynx Anschluss an das Lymphsystem erlangen. Den gleichen Sachverhalt findet man aber auch bei den verschiedenen Subtypen des Larynxkarzinoms. Die Durchblutung und der Lymphabfluss innerhalb der Untergruppen supraglottisch, glottisch und subglottisch sind verschieden. Im geringer durchbluteten glottischen Bereich befinden sich weniger Lymphgefäße. Dies bedingt eine spätere lymphogene und hämatogene Metastasierung. Außerdem treten die ersten Symptome auch hier lokalisationsabhängig oft zeitlich verschieden auf. Dies stellt die Ursache dafür dar, dass das Stadium der Tumorerkrankung bei Erstdiagnose innerhalb der drei Lokalisationsgruppen des Larynxkarzinoms sehr verschieden ist. Im Gegensatz zu Tumoren der Glottis, welche im frühen Stadium durch Heiserkeit auffallen, werden Tumoren im supraglottischen Bereich erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert.

### 1.1.3. Therapie

Die Therapie der LHSCC richtet sich nach der Lokalisation und dem Stadium der Tumorerkrankung. Letzteres wird mittels der TNM-Klassifikation bestimmt, wobei die Ausdehnung des Primärtumors (T), der regionale Lymphknotenbefall (N) im Bereich des Halses und die Fernmetastasierung (M) eine wichtige Rolle spielen [4].

In Deutschland werden früh diagnostizierte Tumoren im Stadium T1N0 und T2N0 monomodal therapiert. Zur Auswahl stehen hier eine primär chirurgische oder eine Strahlentherapie, wobei die komplette chirurgische Tumorentfernung die Therapie der ersten Wahl ist. In Abhängigkeit der Ausbreitung wird diese traditionell chirurgisch von außen bzw. transoral oder lasergestützt (transoral) entweder als Chordektomie oder als Kehlkopfteilresektion durchgeführt. Im Stadium cN1 wird eine zusätzliche selektive *Neck-Dissection*, die Entfernung regionaler Lymphknoten im Halsbereich, aus kurativen, aber auch diagnostischen Gründen empfohlen.

Fortgeschrittene Tumoren der Stadien T3-4 werden laut Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) in Deutschland überwiegend chirurgisch therapiert. Dies kann von einer Kehlkopfteilresektion bis hin zur totalen Kehlkopfentfernung, der totalen Laryngektomie (LE), füh-

ren. Eine *Neck-Dissection* ist dann obligat. Bei Durchführung einer LE und nachgewiesenen positiven regionalen Lymphknoten schließt sich eine postoperative Bestrahlung (PORT) an. Liegt eine inkomplette Resektion (R1/R2) vor, wird, sofern möglich, nachreseziert. Bei multiplen Lymphknotenmetastasen, N3 oder extrakapsulärem Wachstum (ECS) von Lymphknotenmetastasen sowie Risikofaktoren beim Primärtumor (T4 und/oder R1/R2) wird eine postoperative Radiochemotherapie (PORCT) mit zusätzlicher Gabe von Cisplatin empfohlen. Neben diesen genannten Hauptrisikofaktoren, gibt es eine Reihe von Nebenkriterien (Lymphknotenmetastasen im Level IV/V; Resektionsrand <5 mm; perineurale Invasion, mikroskopische Veneninvasion), die nach Meinung einiger Autoren zu einer PORCT berechtigen. In fortgeschrittenen Tumorstadien (UICC III, IV; Tab. 1) erwies sich eine postoperative Radiochemotherapie im Anschluss an die chirurgische Tumorentfernung als Prognose verbessernd [5].

Stadium	T	N	M
<b>UICC I</b>	T1	N0	M0
<b>UICC II</b>	T2	N0	M0
<b>UICC III</b>	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
<b>UICC IVA</b>	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
<b>UICC IVB</b>	T4b	jedes N-Stadium	M0
	jedes T-Stadium	N3	M0
<b>UICC IVC</b>	jedes T-Stadium	jedes N-Stadium	M1

Tab. 1: AJCC/UICC-Stadien Einteilung nach TNM-Klassifikation; (nach Egde SB, Byrd DR, Compton C, eds. AJCC-Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY.: 2010)

Bei der PORT gibt es verschiedene Dosis-Profile. Die Mindestdosis für das Tumorbett beträgt 57,6 Gy mit einer täglichen Dosis von 1,8 Gy. Bei lymphovaskulärem Befall wird die Gesamtdosis auf 60 Gy erhöht. Bei Vorliegen der Indikation für PORCT erhöht sich die Dosis erneut auf 63 Gy und wird zusammen mit Cisplatin verabreicht, da es die lokale Tumorkontrolle postoperativ verbessert [6,7].

Bis vor einigen Jahren galt die konventionelle Strahlentherapie (RT) mittels Photonenstehfeld als Standardverfahren bei HNSCC Patienten. Bei dieser Art der

Therapie wurden nicht nur Halslymphknoten, sondern auch die *Glandula parotis* und die gesamte Schlundmuskulatur bestrahlt. Im Verlauf führte dies häufig zu Xerostomie und Fibrose des Gewebes mit deutlicher Einschränkung der Lebensqualität. Seit einigen Jahren wird statt der konventionellen RT die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) als Standardtherapie der Bestrahlung von HNSCC genutzt. Dieses Verfahren schont die *Glandula parotis* und die Konstriktoren im Schlundbereich ohne Abstriche bei der Bestrahlung im Bereich der Halslymphknoten und der retropharyngealen Knoten machen zu müssen. Auf Grund der geringeren Strahlenintensität auf gesundes Gewebe kommt es weniger zu Xerostomie und Fibrose. Für den Patienten bedeutet dies einen geringeren therapieassoziierten Verlust an Lebensqualität [8–10].

## **1.2. Entwicklung in der Therapie des fortgeschrittenen LHSCC**

Der Organerhalt, der bei kleinen Tumoren durch Kehlkopfteilresektion fast immer möglich ist, lässt sich bei der primär operativen Therapie des fortgeschrittenen LHSCC nicht erreichen. Durch die totale Laryngektomie wird dem Patienten nicht nur das Malignom entfernt, sondern mit diesem auch das zentrale Organ für Kommunikation (Stimmverlust) sowie ein wichtiges Organ des Schluckaktes, bei welchem der Kehlkopf die Atemwege vor Aspiration schützt. Die Laryngektomie führt zu einem dauerhaft erforderlichen Tracheostoma. Durch eine anschließende langwierige Therapie kann eine Ersatzstimme (elektronische Ersatzstimme, Ösophagus-Ersatzstimme, Shunt-Ventil) und auch das Schlucken durch Übung wieder erlernt werden. Voraussetzungen hierfür sind ein gutes Therapeutenteam, aber auch eine hohe Compliance des Patienten. Zusammenfassend ist die Laryngektomie eine Lebensqualität einschränkende Therapie. Dies führte zu dem Bestreben mit neuen multimodalen Therapieansätzen den Kehlkopf auch bei fortgeschrittenen Tumoren zu erhalten und somit auch die Chance auf Erhalt von Stimme und Atemweg zu ermöglichen, ohne das Überleben der Patienten einzuschränken.

### **1.2.1. Larynxorganerhalt**

Der Grundstein für den Versuch des Larynxerhaltes mittels konservativer Therapie bei fortgeschrittenem LHSCC wurde vor 25 Jahren durch eine Studie der „*Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group*“ gelegt [11]. Diese beschrieb als erste, dass Induktionschemotherapie (IC) mittels Cisplatin (P) und 5-Fluoruracil

(F) gefolgt von Radiotherapie (IC+RT) eine geeignete Alternative zur Laryngektomie sei. Nach 2 Jahren lag die Gesamtüberlebensrate in diesen beiden Therapiearmen bei 68%. Somit konnte mit dem konservativen Verfahren zum Larynxorganerhalt die gleiche Überlebenswahrscheinlichkeit wie mittels der bisher üblichen chirurgischen Therapie erreicht werden. Dabei erzielte man durch IC+RT weniger Fernmetastasen und einen Larynxerhalt von 64%. Derselbe Ansatz des Larynxerhaltes wurde von der Studie EORTC 24891 [12] in der Therapie des Hypopharynxkarzinoms bestätigt, die IC+RT mit dem Standardtherapievorgehen der Laryngektomie verglich. In vielerlei Hinsicht gab es seitdem neue Erkenntnisse und Versuche der Therapieoptimierung für den Larynxerhalt von Patienten mit fortgeschrittenen LHSCC.

Die Studien TAX 323 [13] und TAX 324 [14] demonstrierten, dass durch die Hinzunahme von Docetaxel zu dem herkömmlichen Therapieregime Cisplatin und 5-FU, eine bessere lokale Tumorkontrolle erreicht werden konnte. Somit verbesserte sich das progressionsfreie Überleben, aber auch das Gesamtüberleben der Patienten. Neben der Etablierung von Docetaxel in der Therapie des fortgeschrittenen LHSCC wurde der Antikörper Cetuximab (Erbix®), welcher gegen den *Epidermal-Growth-Factor-Receptor* (EGFR) gerichtet ist, als zusätzliches vielversprechendes Therapeutikum eingeführt [15–17].

Auch hinsichtlich der Therapiestrategie für den Larynxerhalt der Patienten gab es verschiedene Vergleichsstudien. So verglich die Studie RTOG 91-11 [18] drei unterschiedliche konservative Therapieverfahren zum Larynxerhalt: Induktionschemotherapie (Cisplatin und 5-FU) plus folgende Strahlentherapie (IC+RT) vs. Strahlentherapie plus gleichzeitige Gabe von Cisplatin (CRT) vs. Strahlentherapie allein (RT). Es gab keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben der drei Therapiearme. Dennoch bot der Therapiearm CRT deutliche Vorteile gegenüber den anderen Armen im Hinblick auf die lokale Tumorkontrolle und reduzierter Anzahl der Rezidive, so wie auch des Larynxerhalts nach zwei Jahren (88% vs. 75% vs. 70%). In den Langzeitergebnissen [19] zeigte sich jedoch, dass durch die CRT mehr nicht tumorbedingte Todesfälle im Vergleich zu IC+RT auftraten (30,8% vs. 20,8%), was auf die höhere Toxizität der Therapieform zurück zu führen ist. Auch Machtay et al. zeigten, dass v. a. bei Patienten mit fortgeschrittenen LHSCC-Tumoren, die durch CRT behandelt wurden, signifikant mehr Spättoxizitäten auftraten [20].

Dennoch konnte gezeigt werden, dass gegenüber den laryngektomierten Patienten die Lebensqualität der mit CRT behandelten Patienten im Verlauf deutlich besser



war. Dies lag zum einen an besseren sozialen Funktionen und Kontakten, zum anderen aber auch an besseren physischen Fähigkeiten, weniger Schmerzen, weniger Schlafstörungen und weniger Problemen mit der Respiration, der Sprache und den Sinnen [21].

Urba et al. [22] veröffentlichten 2006 eine Studie, die demonstrierte, dass Patienten nach ihrem Ansprechen auf einen Zyklus Induktionschemotherapie mit Cisplatin und 5-FU für die weitere larynxerhaltende Therapie oder für die Durchführung einer Laryngektomie selektiert werden können. Nach 3 Jahren lag der Anteil der Larynxerhalte bei 61% der Patienten. In einer Studie der Deutschen Larynx-Organerhalt Studiengruppe, DeLOS-I [23], wurde ebenso der Ansatz der Patientenselektion durch Induktionschemotherapie genutzt. Es erfolgten zwei Applikationen der Induktionschemotherapeutika Paclitaxel und Cisplatin, denen die Responsebewertung folgte. Patienten, die eine komplette oder partielle Response zeigten, erhielten eine Bestrahlung, alle anderen wurden als Nonresponder deklariert und ihnen eine Laryngektomie empfohlen. Der Anteil der Patienten mit erhaltenem Larynx lag nach 3 Jahren bei 43%.

Trotz aller Bemühungen, die nicht-chirurgischen Therapieprotokolle zu optimieren und möglichst viele Patienten vor einer Laryngektomie zu bewahren, existiert immer noch ein hoher Anteil an Patienten, die sich im Verlauf einer Salvage-OP unterziehen müssen, d.h. einer Laryngektomie wegen ausbleibendem Therapieerfolg (Residualtumor) oder einem Rezidiv. Unabhängig davon, welche Art der larynxerhaltenden Therapie der Patient zuvor erhalten hat (IC+RT; CRT; RT allein), ist die späte Salvage-Laryngektomie bei allen gleichermaßen schlecht und z. T. nicht durchführbar. Es leiden mehr als 50% der Patienten nachfolgend an Komplikationen, wobei ein Drittel der Patienten eine pharyngokutane Fistel entwickelt [24]. Dies zeigt, dass es wichtig ist, jene Patienten zu ermitteln, die von einer larynxerhaltenden Therapie profitieren, ohne sie dem Risiko einer Salvage-Operation und den damit verbundenen Komplikationen auszusetzen.

### 1.2.2. Risiken und Komplikationen

In einer Übersichtsarbeit zum Thema multimodaler Larynxerhalt definierten Dietz et al. das Problem, welches die verschiedenen Ansätze der multimodalen Therapieversuche bei fortgeschrittenen LHSCC vereinen: „dass es einen gewissen Anteil von sehr guten Respondern gibt, die mit sehr guter Spätfunktionalität alle Wunschziele dieser Therapie erreichen. Andere dagegen sprechen schlecht an, erleiden frühe Rezidive und fallen durch massive Komplikationen im Rahmen der Salvagechirurgie auf.“ [25].

In einigen Fällen ist selbst durch eine Salvage-Operation keine Kuration der Karzinomkrankung mehr möglich, da die Operabilität nicht mehr gegeben ist [26]. Auch im Falle der Durchführbarkeit dieses letzten kurativen Therapieansatzes, führt dies vor allem bei fortgeschrittenen Tumoren nicht in jedem Fall zu einem besseren Überleben der Patienten [27]. Zudem besteht nicht nur die Gefahr eines Rezidives bzw. des persistierenden Tumors, auch die multimodale Therapie selbst führt zu einer vermehrten Toxizität, die eine schlechtere Lebensqualität bewirkt und bis hin zu Funktionsverlust und Salvage-Laryngektomie führen kann. Vor allem die CRT, weniger die RT oder IC+RT, führen zu schwerwiegender Spättoxizität, allen voran einer Fibrosierung, die eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität mit sich bringt. So beschrieben Trotti et al. [26] einen deutlichen Anstieg der Inzidenz für Spättoxizität durch den multimodalen Therapieansatz. Das Risiko stieg um das 5-fache für Patienten, die CRT erhielten im Vergleich zu denen, die alleinige Strahlentherapie bekamen. Ein weiteres Problem stellt, wie im vorangegangenen Abschnitt schon erläutert, die hohe Komplikationsrate bei jenen Patienten dar, bei denen auf Grund der Spättoxizität Salvage-OPs durchgeführt wurden [28].

### 1.2.3. Patientenselektion

Um das Risiko für Spättoxizität sowie Rezidiv und tumorbedingten Tod der Patienten zu minimieren, ist man seit vielen Jahren auf der Suche nach prognostischen Markern, die eine verlässliche Patientenselektion für den konservativen, larynxerhaltenden Therapierversuch ermöglichen, ohne das Überleben des Patienten und seine Lebensqualität einzuschränken. Schon eine Übersichtsarbeit von Mendenhall et al. 1998 belegte, dass der Erfolg des Larynxerhalts vom Tumolvolumen abhängt [29]. 2014 beschrieben Selbiger et al., dass zum einen die Notwendigkeit eines

Tracheostomas, zum anderen empirische Faktoren, die alle zum größten Teil das Tumolvolumen widerspiegeln (Infiltration von Weichteilen, Schildknorpel, des präepiglottischen Raums, des Oro- oder Hypopharynx sowie infiltratives Wachstum) ungünstig für die lokale Tumorkontrolle sind [30]. Neben der T- und N-Kategorie ist auch die Anzahl der befallenen regionalen Lymphknoten ein wichtiger prädiktiver Marker [31]. Im Hinblick auf das Ansprechen auf simultane Radiochemotherapie, aber auch auf Strahlentherapie allein, ist der prätherapeutische Hämoglobinwert ein starker Prädiktor [32,33]. Andere Ansätze der prognostischen Kriterien befinden sich auf molekularer Ebene, z.B. im Bereich der DNA und RNA Expression des Humanen Papilloma-Viruses [34,35]. In den vergangenen Jahren gewinnt das  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT zur Erhebung von prädiktiven Markern, auch im Zusammenhang mit der Induktionschemotherapie und Responsebewertung, immer mehr an Bedeutung. Bei vielen Tumorentitäten spielt das  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT schon jetzt eine wichtige Rolle. So findet diese Bildgebung unter Verwendung des Positronen emittierenden Tracers  $^{18}\text{F}$ -FDG Anwendung beim Staging und Restaging, aber auch bei der Responsebewertung der Therapie verschiedener Tumorarten, u.a. Bronchialkarzinom, Kolorektalkarzinom, Lymphom, Melanom, Ösophagus- und Mammakarzinom [36]. Bei HNSCC konnte gezeigt werden, dass der prätherapeutische maximale standardisierte Aufnahmewert ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit der lokalen Tumorkontrolle spielt [37,38]. Im Hinblick auf das Ansprechen des Primärtumors auf einen ersten Zyklus Induktionschemotherapie (IC-1), beschrieben Semrau et al. eine Korrelation von  $\text{SUV}_{\text{max}}$  kleiner 10 nach IC-1 mit dem Langzeittherapieerfolg [39].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Induktionschemotherapie derzeit einen vielversprechenden Prädiktor für den Therapieerfolg, aber auch für das Überleben des Patienten darstellt [11,22,23,39]. Dennoch scheint dies allein nicht das optimale Entscheidungskriterium zu sein, um die Risiken und Komplikationen der Therapie auf ein Minimum zu reduzieren.

### **1.3. Fragestellung**

In der vorliegenden Dissertation wurde eine Subkohorte der DeLOS-II-Studie [40] untersucht. Dabei gab es folgende Fragestellungen:

1. Ist das festgesetzte Responsekriterium von  $\geq 30\%$  Oberflächenreduktion nach IC-1 aussagekräftig für den Therapieerfolg?
2. Ist der Erfolg des Larynxerhaltes nach IC-1 mit Hilfe von CT-Volumetrie,  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT, Endoskopie, oder klinischen Eigenschaften vorhersagbar?
3. Ist eine Kombination dieser vier Modalitäten dafür nötig?
4. Lassen sich mit diesen Methoden Aussagen zum laryngektomiefreien, tumorspezifischen und Gesamtüberleben der Patienten machen?
5. Sind bekannte Risikofaktoren für eine schlechte Prognose (Tumorlokalisierung, Stadium) Ausschlusskriterien für eine larynxerhaltende Therapie?

Diese Fragestellungen konnte ich gemeinsam mit mehreren Koautoren an der Leipziger Kohorte von DeLOS-II-Patienten erfolgreich klären und die resultierenden Ergebnisse im *European Journal of Cancer* publizieren.

## 2. Publikationsmanuskript

Originaltitel: Induction chemotherapy (IC) followed by radiotherapy for larynx preservation in advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer: Outcome prediction after one cycle IC by a score based on clinical evaluation, CT-based volumetry, and  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT

Autoren:

Gunnar Wichmann<sup>1\*</sup>, Anne Krüger<sup>1\*</sup>, Andreas Boehm<sup>1</sup>, Marlen Kolb<sup>1</sup>, Mathias Hofer<sup>1</sup>, Milos Fischer<sup>1</sup>, Stefan Müller<sup>1</sup>, Sandra Purz<sup>2</sup>, Patrick Stumpp<sup>3</sup>, Osama Sabri<sup>2</sup>, Andreas Dietz<sup>1</sup>, Regine Kluge<sup>2</sup>

\* Gunnar Wichmann und Anne Krüger leisteten gleiche Anteile für diese Arbeit (geteilte Erstautorenschaft).

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde/Plastische Chirurgie  
Universität Leipzig  
Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Dietz

<sup>2</sup> Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin  
Universität Leipzig  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Osama Sabri

<sup>3</sup> Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
Universität Leipzig,  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Kahn

Korrespondierender Autor: Gunnar Wichmann

Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde/Plastische Chirurgie  
Universität Leipzig  
Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Dietz

Erschienen in:

European Journal of Cancer; Februar 2017; 72:144-155.

doi: 10.1016/j.ejca.2016.11.013

Eingereicht am 17.08.2016  
Revidiert am 30.09.2016  
Angenommen am 20.11.2016



## Original Research

# Induction chemotherapy followed by radiotherapy for larynx preservation in advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer: Outcome prediction after one cycle induction chemotherapy by a score based on clinical evaluation, computed tomography-based volumetry and <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT



Gunnar Wichmann <sup>a,\*</sup>, Anne Krüger <sup>a,1</sup>, Andreas Boehm <sup>a</sup>,  
Marlen Kolb <sup>a</sup>, Mathias Hofer <sup>a</sup>, Milos Fischer <sup>a</sup>, Stefan Müller <sup>a</sup>,  
Sandra Purz <sup>b</sup>, Patrick Stumpp <sup>c</sup>, Osama Sabri <sup>b</sup>, Andreas Dietz <sup>a,2</sup>,  
Regine Kluge <sup>b,2</sup>

<sup>a</sup> Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Leipzig, Germany

<sup>b</sup> Department of Nuclear Medicine, University of Leipzig, Germany

<sup>c</sup> Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University of Leipzig, Germany

Received 17 August 2016; received in revised form 30 September 2016; accepted 20 November 2016

Available online 26 December 2016

## KEYWORDS

Head and neck cancer;  
Laryngeal cancer;  
Hypopharyngeal  
cancer;  
Larynx preservation;  
HNSCC;  
Induction  
chemotherapy;

**Abstract Background:** Long-term laryngectomy-free (LFS), tumour-specific (TSS) and overall survival (OS) is achieved by non-surgical larynx preservation (LP) only in a proportion of patients with locally advanced laryngeal or hypopharyngeal cancer. A score facilitating decision-making after 1 cycle induction chemotherapy (IC-1) may improve LFS and TSS.

**Methods:** Early response to IC-1 with TPF ± cetuximab was assessed in 52 patients using endoscopic tumour staging for selecting total laryngectomy for non-responders with endoscopic tumour surface shrinkage <30% versus induction chemotherapy plus radiotherapy (IC + RT) for responders. Computed tomography (CT)-based volumetry was used to assess volumes of primary tumour, neck nodes and their sum; maximum and mean standardised

\* Corresponding author: Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde/Plastische Operationen, Universität Leipzig, Liebigstrasse 10-14, 04103 Leipzig, Germany. Fax: +49 3419721909.

E-mail address: [gunnar.wichmann@medizin.uni-leipzig.de](mailto:gunnar.wichmann@medizin.uni-leipzig.de) (G. Wichmann).

URL: <http://www.uni-leipzig.de/%7chnol>.

<sup>1</sup> Gunnar Wichmann and Anne Krüger share joint first authorship.

<sup>2</sup> Andreas Dietz and Regine Kluge share joint senior authorship.



Early response  
evaluation;  
 $^{18}\text{F}$ -FDG;  
PET/CT;  
Decision-making

uptake value ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ,  $\text{SUV}_{\text{mean}}$ ) were measured by  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT. Baseline and residual values after IC-1 were calculated and correlated with LFS, TSS and OS.

**Results:** After IC-1, 39/52 patients (75%) were early responders. Early response predicted complete response to IC + RT ( $p = 8.48 \times 10^{-8}$ ). Early laryngectomised non-responders and responders with endoscopic tumour surface shrinkage  $> 70\%$  had best OS. Significant independent predictors for LFS in responders are number of CT-staged suspect positive neck nodes (N+), residual primary tumour volume, residual total tumour volume and the ratio of residual  $\text{SUV}_{\text{max}}$  and  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  ( $\text{resSUV}_{\text{max}}/\text{resSUV}_{\text{mean}}$ ). Our LFS-score combines  $> 2\text{N+}$ , residual primary tumour volume  $> 20\%$ , residual total tumour volume  $> 5.6 \text{ mL}$  and  $\text{resSUV}_{\text{max}}/\text{resSUV}_{\text{mean}} > 1.51$  weighted by their hazard ratio (12, 6, 5 and 4); LFS-score  $\leq 16$  predicts increased LFS, OS and TSS ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** LFS-score  $\leq 16$  identifies in responders to IC-1 the patients with maximum benefit of non-surgical LP achieving long-term LFS. Even more importantly, a LFS-score  $> 16$  defines patients unsuitable for LP applying the TPF/TP IC + RT protocol.

© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

Functional larynx preservation (LP) by avoiding ablative surgery in advanced laryngeal and hypopharyngeal head and neck squamous cell carcinoma (LHSCC) which can not be treated surgically in other curative ways than by total laryngectomy (TL) is very desirable. The key note VA trial [1] established non-surgical LP in advanced LHSCC using induction chemotherapy (IC) with PF (cisplatin, P plus 5-fluorouracil, F) followed by irradiation (IC + RT) as appropriate alternative to TL already 25 years ago. Despite verification of this finding by the EORTC 24891 trial [2], there is still a debate about the best protocol balancing laryngectomy-free survival (LFS) with acceptable late toxicity and functional outcome. Potential treatment options to preserve the larynx and its function may be IC + RT or primary concurrent chemo-radiotherapy (CRT). After updating the results of the RTOG 91-11 trial in 2013, cisplatin-based CRT is still recommended for LP in the USA [3,4].

The potential need for salvage surgery because of tumour persistence after full per-protocol treatment is a major disadvantage of CRT and IC + RT. Head and neck surgeons worldwide observed that salvage surgery after CRT basically is possible but causes major complications and is not feasible in many patients. Especially salvage surgery performed after a prolonged time is prone to complications [5,6]. Therefore, most early identification of patients unlikely to benefit from LP attempts is very important. Nevertheless, PF-based IC + RT was shown to be superior to CRT in the long run by causing less severe late toxicity, and increasing LFS due to fewer death cases unrelated to cancer [4]. Since IC allows for better patient selection, IC is recommended as part of multimodal protocols [4]. As new therapeutics and chemotherapies including targeted therapies are emerging [7], further development of LP by IC + RT is still under consideration. TAX 323 [8]

and TAX 324 [9] revealed IC with TPF, the combination of docetaxel (T) with PF, being superior to PF [8,9]. The trial GORTEC 2000-01 highlighted acceptable feasibility and efficacy of TPF in LP [10]. The DeLOS-I trial demonstrated feasibility and efficacy of TP-based (carboplatin plus paclitaxel) IC + RT with low dysphagia rates after three years [11].

Nearly simultaneous to publication of TAX 323 [8] and TAX 324 [9] the humanised antibody cetuximab (Erbix, E) targeting the epidermal growth factor-receptor emerged as promising treatment option for LHSCC [12,13]. The LP trial DeLOS-II (NCT00508664) was therefore designed to study TPF-chemotherapy (short induction) followed by radiotherapy with or without cetuximab (TPF  $\pm$  E) [14–16]. DeLOS-II introduced  $\geq 30\%$  endoscopic tumour surface shrinkage (ETSS) estimated after one cycle IC (IC-1) as response criterion for discrimination between responders receiving further two cycles IC followed by RT, and non-responders undergoing TL.

There are questions about selection criteria with the highest discriminative power to decide how to treat a patient to achieve longtime LFS. Potential criteria include pathological and/or anatomical characteristics, as hypopharyngeal cancer or higher T and N categories being associated with poorer local control [4,17–19]. In addition, molecular features [20–22], high volume of the primary tumour [19] and local metastases [22] and high metabolic rate of the tumour [23] could be critical in decision-making. We undertook this study to find out if (1) appropriate decision is possible by using only clinical information plus endoscopic assessed response to IC-1 and  $\text{ETSS} \geq 30\%$  as criterion, or (2) is best facilitated by computed tomography (CT)-based volumetry, (3)  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT or (4) requires combined information. We clarified these questions and provide a newly developed LFS-score derived from independent predictors from a multivariate Cox regression model

Table 1

Characteristics and outcome among the intent-to-treat cohort of 52 DeLOS-II patients with advanced laryngeal/hypopharyngeal squamous cell carcinoma randomised to receive induction chemotherapy without (arm A: TPF or TP) and with Erbitux (arm B: TPFE or TPE) undergoing the extended response-evaluation program using  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT, CT-based volumetry and clinical endoscopy.

		Total	Arm A (TPF or TP) N (%)	Arm B (TPFE or TPE) N (%)	p*
Patients	Total	52	27 (51.9)	25 (48.1)	
Sex	Male	44	22 (50.0)	22 (50.0)	0.515
	Female	8	5 (62.5)	3 (37.5)	
T category	2	6	3 (50.0)	3 (50.0)	0.516
	3	27	16 (59.3)	11 (40.7)	
	4	19	8 (42.1)	11 (57.9)	
N category	0	9	6 (66.7)	3 (33.3)	0.404
	1	4	3 (75.0)	1 (25.0)	
	2b	20	11 (55.0)	9 (45.0)	
	2c	18	7 (38.9)	11 (61.1)	
	3	1	0 (0)	1 (100)	
	N0	9	6 (66.7)	3 (33.3)	
Tumour site	N+	43	21 (48.8)	22 (51.2)	0.746
	Hypopharynx	30	15 (50.0)	15 (50.0)	
	Larynx	22	12 (54.5)	10 (45.5)	
Smoking	Former	9	3 (33.3)	6 (66.7)	0.220
	Current	43	24 (55.8)	19 (44.2)	
Alcohol use	Never	2	1 (50.0)	1 (50.0)	0.566
	Abstinent >1 year	12	7 (58.3)	5 (41.7)	
	<30 g/d	17	6 (35.3)	11 (64.7)	
	31–60 g/d	11	7 (63.6)	4 (36.4)	
	>60 g/d	10	6 (60.0)	4 (40.0)	
UICC stage	II	1	1 (100)	0 (0)	0.338
	III	12	8 (66.7)	4 (33.3)	
	IVA	38	18 (47.4)	20 (52.6)	
	IVB	1	0 (0.0)	1 (100)	
Outcome after 1st cycle IC (endoscopic response)	Therapy-related death	2	2 (100)	0 (0)	0.340
	N/A <sup>a</sup>	1	0 (0)	1 (100)	
	Responder, IC continued	39	19 (48.7)	20 (51.3)	
	Non-responder, LE indicated	10	6 (60)	4 (40.0)	
	Non-responder, LE indicated and performed	8	5 (62.5)	3 (37.5)	
Number of cycles IC	Non-responder, LE indicated, not performed	2	1 (50.0)	1 (50.0)	0.751
	1	14	8 (57.1)	6 (42.9)	
	2	3	2 (66.7)	1 (33.3)	
	3	35	17 (48.6)	18 (51.4)	
Outcome after 3 cycles IC + RT	IC + RT CR	36	17 (47.2)	19 (52.8)	0.274
	IC + RT PR	1	1 (100)	0 (0)	
	IC + RT PD	1	0 (0)	1 (100)	
	Therapy-related death	3	3 (100)	0 (0)	
	Non-responder or treatment terminated	11	6 (54.5)	5 (45.5)	
Larynx preservation	LFS 6 months	38	17 (44.7)	21 (55.3)	0.093
	Alive without larynx	10	6 (60.0)	4 (40.0)	
	Dead	4	4 (100)	0 (0)	
Larynx preservation	LFS 24 months	29	12 (41.4)	17 (58.6)	0.107
	Alive without larynx	13	7 (53.8)	6 (46.2)	
	Dead	10	8 (80.0)	2 (20.0)	
Relapse	Relapse-free after 6 months	51	26 (51.0)	25 (49.0)	0.331
	Relapse within 6 months	1	1 (100)	0 (0)	
	Relapse-free after 24 months	37	18 (48.6)	19 (51.4)	
	Relapse within 24 months	15	9 (60.0)	6 (40.0)	
	Relapse-free (after complete FU)	35	17 (48.6)	18 (51.4)	
Survival	Relapse (within complete FU)	17	10 (58.8)	7 (41.2)	0.488
	Alive after 6 months	48	23 (47.9)	25 (52.1)	
	Dead within 6 months	4	4 (100)	0 (0)	
	Alive after 24 months	42	19 (45.2)	23 (54.8)	
	Dead within 24 months	10	8 (80.0)	2 (20.0)	
	Alive (complete FU)	35	16 (45.7)	19 (54.3)	
	Dead (complete FU)	17	11 (64.7)	6 (35.3)	

Abbreviation: IC + RT, induction chemotherapy plus radiotherapy.

\* p values from contingency tables; differences between treatment arms with  $p < 0.05$  are regarded significant and highlighted bold.

<sup>a</sup> Discontinuation of per-protocol treatment due to therapy-related adverse event (anaphylactic reaction to Erbitux; primary chemoradiation performed).



allowing for improved selection of patients achieving LP by IC + RT without compromised survival.

## 2. Methods

### 2.1. Study design and patients

This prospective study includes 52 centrally randomised patients of DeLOS-II [14–16] treated in Leipzig between August 2007 and July 2012 (median follow-up 55.9 months). All patients had previously untreated histologically proven advanced (stage III or IV) LHSCC without distant metastases that would have required TL for curative surgical treatment (eligibility criteria in [Supplementary information](#)). DeLOS-II started with TPF ± E and was later adjusted to TP ± E (amendment II, 2009; [Supplementary information](#)).

Before treatment, all patients provided written informed consent. At baseline, they underwent clinical assessments including endoscopy and CT of chest, head and neck. Response assessed by endoscopy was used for per-protocol selection for further two cycles IC followed by radiotherapy (69.6 Gy) for responders with ETSS ≥ 30% (IC + RT) versus TL for non-responders. [Tables 1, S1, and Fig. S1](#) show characteristics and distribution of patients regarding treatment.

### 2.2. PET/CT imaging and analysis

Patients underwent a baseline  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT (bPET) scan in the week before IC-1 and follow-up scan (resPET) on day 26. The first two patients missed bPET and resPET. Two patients died therapy related. One patient experiencing cetuximab-related anaphylaxis during IC-1 refused further trial participation and resPET. Therefore, 47/52 (90.4%) patients were analysed. The bPET was done  $7.1 \pm 0.7$  days before IC-1, the follow-up examination  $25.7 \pm 0.7$  days after IC-1;  $32.8 \pm 1.1$  days were between bPET and resPET. Standardised uptake value maximum ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) and mean ( $\text{SUV}_{\text{mean}}$ ) and metabolic tumour volume (MTV) and various ratios were calculated ([Supplementary information](#)).

### 2.3. Quantitative CT-based volumetry

Two ENT observers used contrast-enhanced CT scans from bPET and resPET for volumetry of the primary lesion and neck nodes suspicious being locoregional metastases ([Supplementary information](#)). The segmentation was facilitated by Neck segmenter software (Dornheim Medical Images, Magdeburg, Germany).

### 2.4. Endoscopic examination of treatment response

Reducing investigator-dependent differences, each patient underwent endoscopy under general anaesthesia at baseline and the resPET day (IC-1) by the same ENT

surgeon (AB, AD) who documented his ETSS estimation in 10%-steps.

### 2.5. Statistical analysis

Differences between quantitative parameters were compared using heteroscedastic or paired *t*-tests. Associations between categorical variables were examined by Pearson's chi-square ( $\chi^2$ ) test. Receiver-operating characteristic (ROC) curves were used to find optimum cut-off values for quantitative parameters to binary classify patients before analyses of response, LFS, OS or TSS ([Supplementary information](#)). LFS was measured from registration date until date of TL or death (independent of cancer related or not), censoring patients without TL and alive at last follow-up. TSS was measured from registration date until date of cancer-related death, censoring patients alive at last follow-up or not cancer-related death.

LFS, TSS and OS were analysed by the Kaplan–Meier method [24] applying log-rank tests [25]; hazard ratios (HRs) were assessed using Cox proportional hazard models [26] using the conditional logistic regression forward method plus bootstrapping (SPSS version 20, IBM Corporation, Armonk, New York). Two-sided  $p \leq 0.05$  were considered significant.

### 2.6. Role of the funding source

The study was not funded but performed along the DeLOS-II trial sponsored by Merck and Sanofi-Aventis. Merck and Sanofi-Aventis were not involved in study design, data management, statistical analyses, data interpretation, writing or decision to publish.

## 3. Results

Forty-nine patients out of fifty-two underwent endoscopic evaluation after IC-1. Thirty-nine patients were responders (ETSS ≥ 30%), and ten non-responders (two therapy-related deaths, one anaphylactic response to cetuximab; [Fig. S1](#)). CT-based volumetry at baseline and re-evaluation showed significant effects regarding all parameters in responders, but not in non-responders. The shrinkage of total tumour volume was different ( $p = 0.039$ ) between responders and non-responders ([Table 2](#)).

All primary LHSCC were positive by  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT;  $\text{resSUV}_{\text{max}}$  and  $\text{resSUV}_{\text{mean}}$  revealed significant differences ( $p < 0.05$ ) of responders and non-responders. All parameters compared between baseline and after IC-1 revealed higher reduction and lower  $p$  values in responders ([Table 2](#)).

Comparisons of the primary's responses assessed by CT-based volumetry ( $\text{resVT/bVT}$ ),  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT ( $\text{resSUV}_{\text{max}}/\text{bSUV}_{\text{max}}$ ,  $\text{resSUV}_{\text{mean}}/\text{bSUV}_{\text{mean}}$ ,  $\text{resMTV/bMTV}$ ), and ETSS (residual primary expressed as ratio) mostly showed no narrow correlation ([Table 3](#)). Patients with minor response (ETSS < 30%) or progression



Table 2

Various parameters assessed by CT-based volumetry and  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT before and after 1 cycle induction-chemotherapy (IC-1) among DeLOS-II patients classified as endoscopic responders (endoscopic response  $\geq 30\%$ ;  $n = 39$ ) and non-responders ( $< 30\%$ ;  $n = 10$ ).

		Responder (n = 39)		Non-responder (n = 10)		Responder versus non-responder
		Mean (95% CI)	p Value <sup>a</sup>	Mean (95% CI)	p Value <sup>a</sup>	p Value <sup>b</sup>
<b>CT-volumetry</b> (bCT: n = 49; resCT: n = 46 [37 responder, 9 non-responder])	bVT [mL]	8.95 (6.86–11.04)	<b><math>8.632 \times 10^{-8}</math></b>	15.17 (6.97–23.37)	0.434	0.200
	resVT [mL]	2.59 (1.65–3.54)		12.26 (4.11–20.40)		0.060
	bVN [mL]	7.64 (4.24–11.04)	<b><math>2.101 \times 10^{-3}</math></b>	17.12 (4.99–29.25)	0.093	0.190
	resVN [mL]	3.60 (2.33–4.87)		13.62 (0.73–26.52)		0.190
	bV [mL]	16.59 (12.07–21.12)	<b><math>1.360 \times 10^{-6}</math></b>	32.28 (16.33–48.23)	0.225	0.107
<b><math>^{18}\text{F}</math>-FDG-PET/CT</b> (bPET: n = 49; resPET: n = 47 [37 responder, 10 non-responder])	resV [mL]	6.19 (4.62–7.77)		25.87 (11.17–40.57)		<b>0.039</b>
	bSUV <sub>max</sub>	13.86 (12.08–15.64)	<b><math>5.418 \times 10^{-12}</math></b>	18.35 (14.25–22.45)	<b><math>9.462 \times 10^{-3}</math></b>	0.084
	resSUV <sub>max</sub>	5.79 (4.83–6.74)		11.18 (8.01–14.35)		<b>0.012</b>
	bSUV <sub>mean</sub>	7.61 (6.94–8.27)	<b><math>2.014 \times 10^{-11}</math></b>	10.06 (7.90–12.22)	<b>0.044</b>	0.068
	resSUV <sub>mean</sub>	4.27 (3.72–4.82)		6.92 (5.67–8.17)		<b>0.003</b>
	bMTV [mL]	12.52 (8.07–16.96)	<b><math>5.736 \times 10^{-6}</math></b>	17.19 (9.28–25.10)	<b>0.017</b>	0.350
	resMTV [mL]	2.05 (1.11–2.98)		7.80 (2.89–12.71)		0.059
	bSUV <sub>max</sub> /bSUV <sub>mean</sub>	1.77 (1.66–1.88)		1.81 (1.66–1.95)		0.717
	resSUV <sub>max</sub> /resSUV <sub>mean</sub>	1.29 (1.19–1.40)		1.55 (1.38–1.72)		<b>0.029</b>
	resSUV <sub>max</sub> /bSUV <sub>max</sub>	0.45 (0.38–0.51)		0.65 (0.51–0.79)		<b>0.029</b>
	resSUV <sub>mean</sub> /bSUV <sub>mean</sub>	0.58 (0.50–0.65)		0.75 (0.61–0.90)		0.060
	resMTV/bMTV	0.32 (0.08–0.55)		0.44 (0.29–0.60)		0.385

The data obtained at baseline (prefix b) and about 4 weeks after IC-1 (prefix res) were compared within responders and non-responders by *t*-tests for paired samples and using heteroscedastic *t*-tests to assess differences between responders and non-responders. *p* Values below 0.05 were regarded significant and highlighted bold.

<sup>a</sup> *p* Value from 2-sided *t*-tests for paired samples in comparison baseline (b) versus re-evaluation after 1 cycle IC (res).

<sup>b</sup> *p* Value from 2-sided heteroscedastic *t*-tests in comparison of responders and non-responders.

according to one parameter demonstrate more often deviating responses in other parameters. Waterfall plots showed heterogeneity regarding response to IC-1 for all measures (Supplementary information, Fig. S2).

Early response (ETSS  $\geq 30\%$ ) predicted complete response to IC + RT ( $p = 8.48 \times 10^{-9}$ ; Supplementary information). Contingency tables for apparently all response parameters for IC-1, complete per-protocol treatment and also 6 and 24 months after randomisation revealed no significant differences of treatment arms  $\pm$  E or chemotherapies (TPF versus TP) regarding LFS, OS and TSS (Tables 1, S1). However, until 6 or 24 months OS was inferior in arm A ( $p = 0.045$ ,  $p = 0.048$ ) but not at all ( $p = 0.199$ ). Kaplan–Meier analyses also demonstrate insignificant outcome differences (Fig. S3).

As only insignificant differences between varying IC were observed, the impact of IC-1 response parameters on LFS, TSS and OS were analysed in the combined cohort. Some factors again failed to demonstrate significant impact on LFS and OS: Sex, localisation (larynx versus hypopharynx), T and N category, stage, involved lymph nodes (N+) versus N0 and pack years (Table S2, Fig. S3). A trend for superior TSS for N0/N1 versus N2/N3 and UICC III versus IV was noticed ( $p = 0.086$ ), but only alcohol consumption  $\leq 30$  g/day was associated with improved TSS and OS ( $p < 0.05$ , Fig. S3).

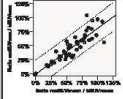
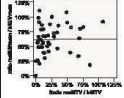
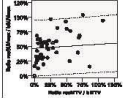
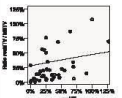
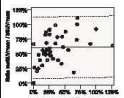
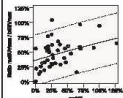
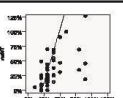
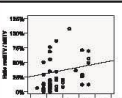
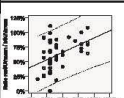
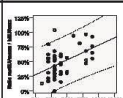
OS and TSS in responders versus non-responders were not different ( $p > 0.05$ , Fig. S3). Early laryngectomised non-responders and responders with ETSS  $> 70\%$  had best OS. Whereas 7/10 non-responders survived, the other

three died (one refused TL and RChT, progressed and died tumour related, two received TL followed by post-operative RChT and died not tumour related after 7 and 22 months). Of 39 responders receiving IC + RT, 12 died; 8/12 deaths were tumour related (5/8 died after local failure, 2/8 died from distant metastasis, 1/8 from hepatocellular carcinoma). Of 4/12 patients dying not tumour related, 2/12 died with preserved larynx, further 2/12 years after late salvage TL (sTL). In total, 10/39 responders (25.6%) underwent sTL. Of 27/39 (69.2%) surviving responders, four (10.3%) lost their larynges, whereas 23 (59.0%) survived with larynx, 2/23 despite local failure 4.7 and 17.7 months after randomisation. Kaplan–Meier curves and log-rank tests (Fig. S4) showed relapse and sTL being the most important factors affecting OS ( $p = 0.002$ ,  $p = 0.044$ ) and TSS of responders ( $p = 0.001$ ,  $p = 0.015$ ).

The distribution of parameters showing superior response in endoscopic responders (Table 2) was heterogeneous. Their Pearson correlation coefficients (Table 3) and even the Kaplan–Meier analyses after dichotomisation of responders according to ROC results (Table S2) allowed no simple conclusions about their interdependences. Only resSUV<sub>max</sub>  $\leq 10$  ( $p = 0.01$ ) was associated with significant improved LFS, whereas others only showed trends (Fig. S5). Therefore, multivariate Cox proportional hazard models were used to detect among all covariates the best independent predictors (Pi) of LP in responders. We constructed a Cox model applying the step-wise forward method to all

Table 3

Correlation of measures obtained using  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT, CT-based volumetry and endoscopic assessment after 1 cycle induction chemotherapy at day 28 in relation to baseline.<sup>a,b,c,d,e</sup> Pearson's correlation coefficient  $r$  and  $p$  values for the number of pair-wise comparisons in 49 patients are shown.<sup>f</sup>  $p$  Values  $\leq 0.05$  were regarded significant and highlighted in bold. The distribution of data (in percent) is shown with the linear regression line (full line) and the 2-sided 95% confidence interval (dotted line).

Parameter		residual primary, endoscopy [%] <sup>e</sup>	resVT [%] <sup>d</sup>	Ratio resMTV / bMTV <sup>c</sup>	Ratio resSUV <sub>mean</sub> / bSUV <sub>mean</sub> <sup>b</sup>	Ratio resSUV <sub>max</sub> / bSUV <sub>max</sub> <sup>a</sup>
Ratio resSUV <sub>max</sub> <sup>a</sup> / bSUV <sub>max</sub> <sup>b</sup>	$r$	0.481	0.078	0.199	0.867	
	$p$	<b>0.001</b>	0.605	0.180	<b><math>3.25 \times 10^{-15}</math></b>	
	$n$	47	47	47	47	
Ratio resSUV <sub>mean</sub> / bSUV <sub>mean</sub> <sup>c</sup>	$r$	0.440	0.150	0.016		
	$p$	<b>0.002</b>	0.319	0.915		
	$n$	47	46	47		
Ratio resMTV / bMTV <sup>d</sup>	$r$	0.073	0.010			
	$p$	0.628	0.945			
	$n$	47	46			
resVT [%] <sup>e</sup>	$r$	0.367				
	$p$	<b>0.010</b>				
	$n$	48				
residual primary, endoscopy [%] <sup>f</sup>	$r$					
	$p$					
	$n$					

<sup>a</sup> The ratio resSUV<sub>max</sub> / bSUV<sub>max</sub> is the ratio of maximum standard uptake value in the residual primary and the maximum standard uptake value in the primary at baseline

<sup>b</sup> The ratio resSUV<sub>mean</sub> / bSUV<sub>mean</sub> is the ratio of mean standard uptake value in the residual primary and the mean standard uptake value in the primary at baseline

<sup>c</sup> The ratio resMTV / bMTV is the ratio of metabolic volume of the residual primary and the metabolic volume of the primary at baseline assessed by  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT

<sup>d</sup> The resVT is the ratio of the residual volume of the primary and the volume of the primary at baseline assessed by CT-based volumetry

<sup>e</sup> The residual primary, endoscopy is the during clinical endoscopy estimated residual primary

<sup>f</sup> 2 therapy-related deaths,  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT data not available for 3 patients (the first two study patients missed both, and 1 patient missed the second PET/CT due to refusal of further study participation after anaphylactic shock in response to cetuximab)

available covariates including clinical factors (T category, T4a versus others, N category, N0 versus N+, N0/N1 versus N2/N3, stage IV versus others, localisation larynx versus hypopharynx, age, sex, alcohol consumption, pack years) and all significant factors according to maximum Youden-scores in ROC (Supplementary information). Most factors were without independent impact on LFS. The final model ( $p = 6.28 \times 10^{-4}$ ) includes four Pi (Fig. 1E): >2N+ before treatment (hazard ratio [HR] = 11.98, 95% confidence interval

[CI] 2.71–52.99;  $p = 0.006$ ), resVT > 20% (HR = 5.57, 95% CI 1.45–21.48;  $p = 0.036$ ), resV > 5.6 mL (HR = 5.24, 95% CI 1.75–15.62;  $p = 0.013$ ), and resSUV<sub>max</sub>/resSUV<sub>mean</sub> > 1.51 (HR = 3.91, 95% CI 1.45–10.53;  $p = 0.024$ ).

According to TRIPOD [27] recommendations, bootstrapping using 1000 iterations was applied to correct for potential over-optimism. This internal validation revealed significance of the model and the four covariates. The lower limits of the 2-sided 95% CI of

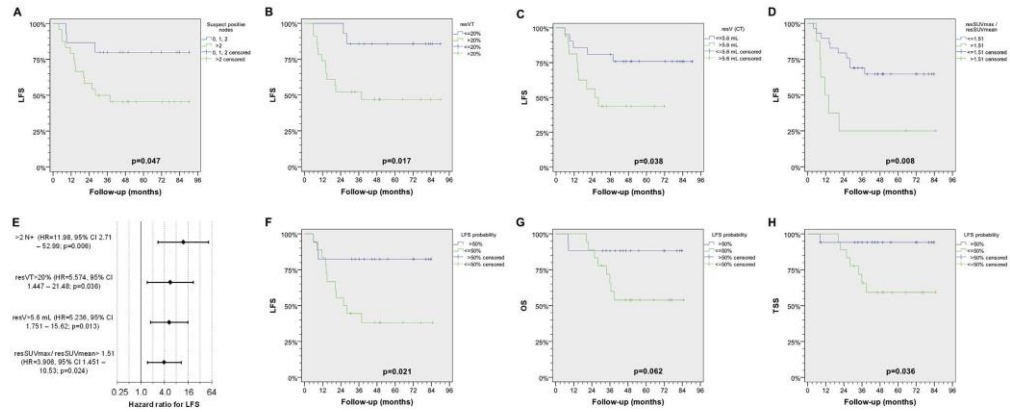


Fig. 1. The Cox proportional hazard model for laryngectomy-free survival (LFS) developed in responders ( $p = 6.28 \times 10^{-4}$ ) contains 4 independent significant covariates and predicts the LFS, overall (OS), and tumour-specific survival (TSS) of responders. (A–D) Kaplan–Meier curves for LFS respective to (A) suspect positive neck nodes ( $N+$ )  $\leq 2$  versus  $>2$ , (B) residual volume of the primary tumour  $resVT \leq 20\%$  versus  $>20\%$ , (C) residual total tumour volume in CT-based volumetry  $resV \leq 5.6$  mL versus  $>5.6$  mL and (D) the ratio of the residual standard-uptake value maximum and the residual standard-uptake value mean  $resSUV_{max}/resSUV_{mean} \leq 1.51$  versus  $>1.51$ . (E) Forrest plot for the four covariates in the multivariate Cox model. (F–H) Kaplan–Meier curves for LFS (F), OS (G) and TSS (H) among responders stratified according to their LFS probability  $>50\%$  versus  $\leq 50\%$  predicted by the survival function of the Cox model for LFS.



each patient's survival function were used to estimate the patient's LP probability (Fig. 1F–G). The cut-off >50% identified 25/39 (71.4%) patients (14 with LP, 11 patients requiring TL) correctly but would have subjected further ten patients to TL.

To further improve the prediction of individual suitability of patients for LP by IC + RT, the HRs of the four Pi were used to develop a LFS-score. Absence of a Pi scored 0, whereas either its presence or missing information scored weighted by their rounded HR, 12, 6, 5, 4 for >2N+, resVT > 20%, resV > 5.6 mL and resSUV<sub>max</sub>/resSUV<sub>mean</sub> > 1.51, respectively (Table 4). ROC analyses identified LFS-score = 16.5 as optimum cut-off for LFS, OS and TSS (AUC<sub>LFS</sub> = 0.864, 95% CI 0.743–0.985,  $p = 0.00013$ ; AUC<sub>OS</sub> = 0.818, 95% CI 0.68–0.955,  $p = 0.0017$ ; and AUC<sub>TSS</sub> = 0.837, 95% CI 0.712–0.961,  $p = 0.0037$ ; Fig. 2-I). Responders with LFS-score > 16 had significantly reduced LFS, OS and TSS (Fig. 2-II). The binary classification of responders by LFS-score ≤ 16 versus LFS-score > 16 led to significant different outcome and identified patients at risk with high sensitivity and acceptable specificity (Table S3). Binary classification of responders by LFS-score ≤ 16 versus LFS-score > 16 revealed significant above chance performance applying unbiased estimators (Supplementary information, Table

S3) [28]. In responders, 15/16 patients with sTL or tumour-related death had a LFS-score > 16 and were correctly predicted. The positive predictive value for being a candidate for TL (PPV<sub>sTL</sub>) was 93.8%. Four patients having LFS-score ≤ 16 survived without LP (one had sTL after 9 months, three died without cancer after 4, 9 and 28 months). Eighteen out of twenty-three patients with successful LP were correctly identified by LFS-score ≤ 16 (NPV<sub>sTL</sub> = 78.3%). Therefore, 5/23 (21.7%) of patients with LP would have received TL according to their LFS-score > 16. The LFS-score > 16 also identifies TL requirement of non-responders (Fig. S7).

In responders, LP versus sTL was dependent on LFS-score ≤ 16 ( $p = 0.001$ ) but not T category (T2/T3 versus T4a;  $p = 0.173$ ) or localisation (larynx versus hypopharynx;  $p = 0.584$ ). Obviously, LFS-score ≤ 16 predicts superior LFS, OS and TSS in responders (all  $p < 0.05$ ; Fig. S6). 1/4 (25%) T2, 9/22 (40.9%) T3, 8/13 (61.5%) T4a and 0/6 N0, 1/4 (25%) N1, 7/15 (46.7%) N2b, 10/13 (76.9%) N2c and 0/1 N3 LHSCC had LFS-score > 16.

LFS of responders with LFS-score ≤ 16 was not different in T4a versus others or larynx versus hypopharynx carcinoma (figure S6\_II). ETSS > 70% after IC-1 correlates with LFS-score < 16 ( $p = 0.016$ ) and superior LFS ( $p = 0.047$ ).

Table 4

Illustrations for the possible LFS-scores each composed of the rounded hazard ratios (HR<sup>1</sup>) associated with each of the four significant covariates are shown along with the distribution of the LFS-scores among responders, non-responders, and summarised for all evaluable LHCSC patients<sup>3</sup> together with the related outcome regarding larynx preservation (LP), total laryngectomy (TL) as early TL recommended for non-responders (eTL) or late salvage TL (sTL) for responders due to locoregional relapse, and survival until end of follow-up, death not related to cancer, and tumor-related death.

LFS-score	covariates present and related HR <sup>2</sup>				Endoscopic responders (tumor shrinkage after IC-1 ≥30%)						Endoscopic non-responders (tumor shrinkage after IC-1 <30%)						Summary for all 49 evaluable DeLOS-II patients <sup>3</sup>																			
	number of suspect neck nodes >2 N+	resVT>20%	resV>5.6 mL	resSUV <sub>max</sub> / resSUV <sub>mean</sub> >1.51	LP, alive	sTL, alive	LP, death not related to cancer	LP, tumor-related death	sTL, death not related to cancer	sTL, tumor-related death	number of responders	alive	death not related to cancer	tumor-related death	LP, alive	sTL, alive	LP, death not related to cancer	LP, tumor-related death	sTL, death not related to cancer	sTL, tumor-related death	number of non-responders	alive	death not related to cancer	tumor-related death	LP, alive	sTL, alive	LP, death not related to cancer	LP, tumor-related death	sTL, death not related to cancer	sTL, tumor-related death	number of patients	alive	death not related to cancer	tumor-related death		
0	0	0	0	0	5	1	1	1	1	1	6	5	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	5	1	1	1	1	7	6	1	0		
4	0	0	0	0	4	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0			
5	0	0	0	5	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0			
6	0	6	0	0	0	1	1	1	1	1	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	3	2	1	0		
9	0	0	5	4	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0			
10	0	6	0	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0			
11	0	6	5	0	4	1	1	1	1	1	4	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4	4	4	4	4	0	0			
12	12	0	0	0	0	3	1	1	1	1	4	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	1	1	1	4	3	1	0		
15	0	6	5	4	1	1	1	1	1	1	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	3	1	1	0		
16	12	0	0	4	2	1	1	1	1	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	2	2	2	2	2	0	0	0		
Sum LFS-scores 0-16					18	1	3	0	0	0	22	19	3	0		0	1	0	1	1	0	3	1	1	1		18	2	3	1	1	0	25	20	4	1
17	12	0	5	0	1	1	2	1	1	1	3	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	3	1	0	2		
18	12	6	0	0	4	1	1	1	1	1	6	5	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1	1	1	1	6	5	0	0		
21	12	0	5	4	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0		
22	12	6	0	4	1	1	1	1	1	1	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	2	0	0	2		
23	12	6	5	0	1	1	1	1	1	1	3	0	1	2	1	3	1	1	1	1	4	4	0	0	0	1	3	1	1	1	7	4	1	2		
27	12	6	5	4	2	1	1	1	1	1	3	2	0	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	0	0	3	3	1	1	1	5	3	1	1		
Sum LFS-scores 17-27					5	3	0	3	1	5	17	8	1	8		1	5	0	0	1	0	7	6	1	0		6	8	0	3	2	5	24	14	2	

<sup>1</sup> rounded HR from the Cox model; <sup>2</sup> 1 patient experienced anaphylaxis to cetuximab, 2 patients died before re-evaluation and were excluded from LFS-score assessment; <sup>3</sup> the patient refused any recommended treatment by either TL or CRT, started an alternative treatment attempt for 2 months, experienced progression being thereafter without curative or palliative treatment option; <sup>4</sup> TL refused and CRT performed

Abbreviation: LFS, laryngectomy-free survival.

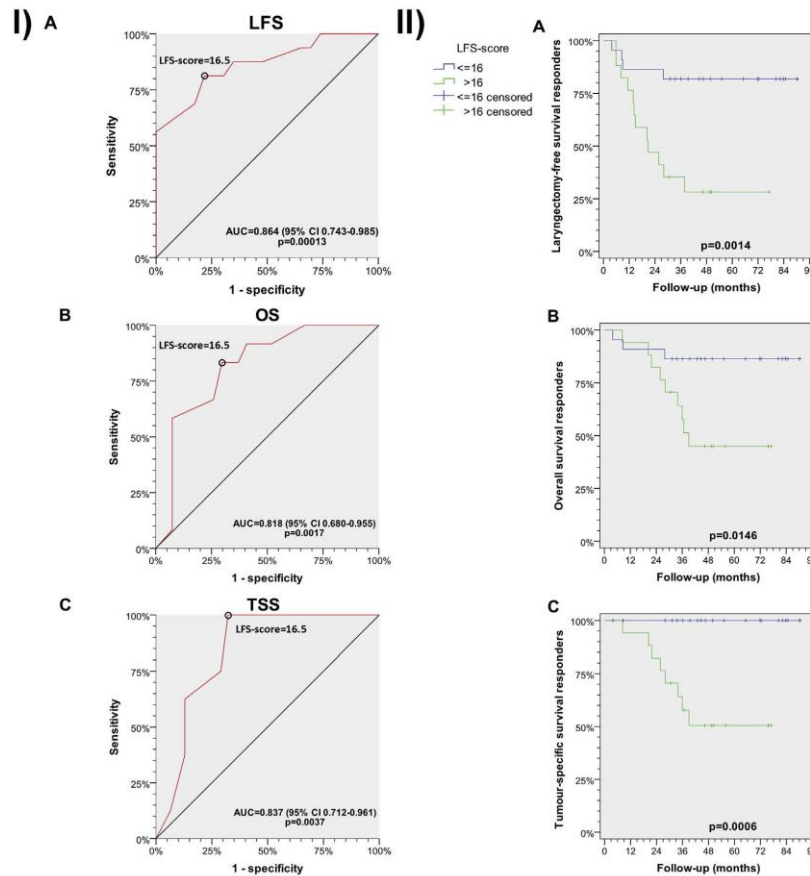


Fig. 2. ROC curves for LFS-score (I) and Kaplan–Meier curves (II) for laryngectomy-free (LFS; A), overall (OS; B) and tumour-specific survival (TSS; C) of endoscopic responders (ETSS  $\geq 30\%$ ) binary classified by LFS-score  $\leq 16$  versus  $>16$  are shown together with (I) area under the curve (AUC) with 95% confidence interval and related  $p$  value, and (II)  $p$  values from log-rank tests. The optimum cut-off according to maximum Youden-score in all ROC curves is LFS-score = 16.5 (highlighted by a black circle).

#### 4. Discussion

We provide compelling evidence that the decision for LP versus TL in advanced LHSCC requires combined information about involved neck nodes and response-assessment after IC-1 by endoscopy,  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT and CT-based volumetry. The internally validated Cox model and the LFS-score can facilitate proper decision-making. Their use may improve OS by reducing the probability of relapse and sTL, the highest risk factors for tumour-related death ( $p = 0.001$ ,  $p = 0.015$ ). Locoregional failure and sTL were the main reasons to die in our cohort and other IC + RT trials [1]. Therefore, and because of uncompromised TSS of early laryngectomized non-responders, LP in responders is most critical. As the LFS-score  $\leq 16$  distinguishes

responders with LP and uncompromised LFS from those at risk, the decision-making regarding IC + RT versus TL may benefit from our LFS-score combining results from endoscopy,  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT and CT-based volumetry. The information provided by these methods can not be substituted by those from the others without compromising reliably: We did not find high correlations between univariate significant covariates. The data distribution in response parameters (Table 3) indicates that especially non-responders according to one parameter more often deviate also in other parameters. An alternate use of one parameter instead of another seems to be not warranted.

In addition to ETSS  $\geq 30\%$ , the LFS-score requires knowledge about four risk factors. Each alone did not hamper LP, e.g. presence of  $>2\text{N}+$  together with



$\text{resSUV}_{\text{max}}/\text{resSUV}_{\text{mean}} > 1.51$  (LFS-score = 16). Even combination of up to three risk factors ( $\text{resV} > 5.6$  mL,  $\text{resVT} > 20\%$ ,  $\text{resSUV}_{\text{max}}/\text{resSUV}_{\text{mean}} > 1.51$ ; LFS-score = 15) allowed for LP, whenever  $\leq 2N+$  were detected (Supplementary information). However, if  $> 2N+$  were present together with minor response to IC-1 ( $\text{resV} > 5.6$  mL and/or  $\text{resVT} > 20\%$ ), the LFS-scores of 17 and higher indicated a prohibitive risk for LP failure (Table 4).

As revealed by LFS-scores for non-responders, ETSS  $< 30\%$  reliably identifies non-responders benefiting from TL. ETSS  $\geq 30\%$  alone allows to identify patients achieving complete response after IC + RT ( $p = 8.48 \times 10^{-9}$ ) but is (according to high numbers of sTL and tumour-related deaths) too low to detect patients with reduced LFS probability. ETSS  $> 70\%$  significantly correlates with LFS-score  $\leq 16$  ( $p = 0.047$ ) and indicates safe LP as all eight ETSS  $> 70\%$  responders survived. Contrary, all responders dying tumour related had (related to LFS-score  $> 16$ ) a high oncological risk that probably could have been lowered by TL if their LFS-scores would have been known. Therefore, we suggest for proper decision-making regarding LP attempts in LHSCC to use our LFS-score beside clinical staging and endoscopy.

According to key findings of a consensus panel, negative predictors for LP are stage IV disease, especially T4 and hypopharynx cancer; they defined T4 as exclusion criterion [29]. However, we demonstrate LP, LFS, OS and TSS of responders with LFS-score  $\leq 16$  being not different in hypopharynx versus larynx or T4a versus other patients (Fig. S6). As  $> 2N+$  constitute the most important LFS-score component (HR = 12), the significant correlation of LFS-score  $> 16$  with higher N category and stage is not surprising. Of 21 patients with LFS-score  $\leq 16$ , six were N0, three N1, eight N2b, three N2c and one N3. As demonstrated by two T4a hypopharynx carcinoma patients with LFS-score  $\leq 16$ , good response to IC-1 is most important for LFS. A LFS-score  $\leq 16$  in responders was always associated with superior outcome. Only 1/16 underwent sTL and none of them died tumour related. Contradictory, a low T category alone does not guaranty good outcome: ten responders (five larynx, five hypopharynx) with T2 or T3 had LFS-score  $> 16$ ; 5/10 (two larynx, three hypopharynx) experienced locoregional, one further hypopharyngeal T3 patient distant failure. Only two of those responders with locoregional failure were rescued by sTL; four T3 patients died tumour related.

Our study has limitations. Despite using prospective data from a prospective clinical phase-II trial, our internally validated model and the LFS-score represent retrospective data by nature. We could not include the full DeLOS-II cohort in  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT analyses and focused on patients from Leipzig (52/173 patients). However, this provoked advantages of mono-centric studies: Only two ENT surgeons assessed eligibility of the patients

and their tumours before and after IC-1; all PET/CT-scans were performed using one scanner and evaluated by the same radiologist; the whole team was well trained. So, all results should have low inter-observer variability. The case number allowed for reliable assessment of the impact of the four independent Pi and the LFS-score.

Taking advantage of the ongoing progress in clinical research showing reliability of endoscopic response evaluation [23], superiority of CT-based volumetry over RECIST 1.1 [30], further facilitated by inclusion of PET/CT-based biological information, we identified some aspects of their interdependence but even more importantly independent risk factors for LP and survival. We demonstrate the potential of IC + RT to achieve LP even in LHSCC stage IV, whenever strong response to IC-1 is observed and the LFS-score is  $\leq 16$ .

## 5. Conclusions

Good decision-making requires familiarity with decision-relevant factors and recognition of the values relevant to weighing the pros and cons of the alternatives, i.e. in advanced LHSCC balancing LP and oncologic safety. The LFS-score appears to be able to facilitate this decision-making process. As responders with LFS-score  $\leq 16$  have high LP probability, to others early TL should be recommended to prevent tumour-related death. Hypopharyngeal and T4a LHSCC should not in general be excluded from LP trials. The predictive value of LFS-score  $\leq 16$  for LP in responders requires validation in a prospective trial.

## Author contributions

AD, AB, RK and GW designed and coordinated the study. Clinical data were provided by AB, MH, MF, SM and AD. CT scans were done and analysed by PS. CT-based volumetry was performed by MH, SM and MF supervised by AB and PS. PET/CT scans were performed and analysed by RK, SP and OS. AK and GW collected all clinical and image-based data. GW performed statistical analyses and developed the LFS-score. AK, AB, RK, MK and GW discussed statistical models and interpreted the data. GW, AK, AB, RK and AD had access to the raw data for the study. GW and AK wrote the first version of the paper. All authors approved the report. The corresponding author had full access to all data and the final responsibility for the decision to submit for publication.

## Conflicts of interest statement

GW received funding for a translational project from Roche. The other authors declare that they have no conflicts of interest.



## Acknowledgement

The authors thank all former and present collaborators in the University Hospital Leipzig supporting the study and especially all DeLOS-II patients and their families.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2016.11.013>.

## References

- [1] The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991;324(24):1685–901690.
- [2] Chevalier D, Lubinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sakhmoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst* 1996;88(13):890–9899.
- [3] Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, Mendenhall WM, Adelstein DJ, Ang KK, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(22):3693–7043704.
- [4] Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(7):845–52852.
- [5] Weber RS, Berkey BA, Forastiere A, Cooper J, Maor M, Goepfert H, et al. Outcome of salvage total laryngectomy following organ preservation therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(1):44.
- [6] Withrow KP, Rosenthal EL, Gourin CG, Peters GE, Magnuson JS, Terris DJ, et al. Free tissue transfer to manage salvage laryngectomy defects after organ preservation failure. *Laryngoscope* 2007;117(5):781–4784.
- [7] Dietz A, Boehm A, Mozt C, Wichmann G, Giannis A. Current aspects of targeted therapy in head and neck tumors. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265(Suppl 1):S3–12S12.
- [8] Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357(17):1695–7041704.
- [9] Posner MR, Herschock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winquist E, Gorbounova V, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357(17):1705–151715.
- [10] Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchsais C, Tortochaux J, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(7):498–506.
- [11] Dietz A, Rudat V, Dreyhaupt J, Pritsch M, Hoppe F, Hagen R, et al. Induction chemotherapy with paclitaxel and cisplatin followed by radiotherapy for larynx organ preservation in advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer offers moderate late toxicity outcome (DeLOS-I-trial). *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266(8):1291–3001300.
- [12] Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354(6):567–78578.
- [13] Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11(1):21–828.
- [14] Dietz A. DeLOS-II. Randomised phase II screening study to the use of a TPF-chemotherapy (short induction) before TPF induction, radiotherapy with or without cetuximab in the primary therapy of the only by laryngectomy operable carcinoma of the larynx/hypopharynx. *EudraCT-Nr.: 2006-006091-38: Clinical trials.gov, NCT00508664. 2007.*
- [15] Dietz A, Flentje M, Hagen R, Bockmühl U, Kölbl O, Schilling V, et al. Induction chemotherapy (IC) docetaxel (T), cisplatin (P), 5-fluorouracil (F) (TPF), or TP followed by concomitant boost radiotherapy (R) with or without cetuximab (E) for functional organ preservation (FOP) of resectable laryngeal and hypopharyngeal cancer (LHSCC): First results of the phase II randomized DeLOS-II study. *J Clin Oncol* 2014;32(5s) (suppl; abstr 6016).
- [16] Dietz A, Wichmann G, Flentje M, Hagen R, Bockmühl U, Kölbl O, et al. Final results of the randomized phase II DeLOS-II trial: Induction chemotherapy (IC) followed by radiotherapy (R) vs. cetuximab (E) plus IC and R for functional larynx preservation in resectable laryngeal and hypopharyngeal cancer (LHSCC). *J Clin Oncol* 2016;34(5s) (suppl; abstr6025).
- [17] Boehm A, Lindner F, Wichmann G, Bauer U, Wittekind C, Knoedler M, et al. Impact of indication-shift of primary and adjuvant chemo radiation in advanced laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015;272(8):2017–252025.
- [18] Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003;349(22):2091–82098.
- [19] Rutkowski T, Wygoda A, Składowski K, Hejduk B, Rutkowski R, Kołosza Z, et al. Prognostic role of tumor volume for radiotherapy outcome in patient with T2 laryngeal cancer. *Strahlenther Onkol* 2013;189(10):861–6866.
- [20] Kostareli E, Hielscher T, Zucknick M, Baboci L, Wichmann G, Holzinger D, et al. Gene promoter methylation signature predicts survival of head and neck squamous cell carcinoma patients. *Epigenetics* 2016;11(1):61–73.
- [21] Kostareli E, Holzinger D, Bogatyrova O, Hielscher T, Wichmann G, Keck M, et al. HPV-related methylation signature predicts survival in oropharyngeal squamous cell carcinomas. *J Clin Invest* 2013;123(6):2488–5012501.
- [22] Wichmann G, Rosolowski M, Krohn K, Kreuz M, Boehm A, Reiche A, et al. The role of HPV RNA transcription, immune response-related gene expression and disruptive TP53 mutations in diagnostic and prognostic profiling of head and neck cancer. *Int J Cancer* 2015;137(12):2846–572857.
- [23] Semrau S, Haderlein M, Schmidt D, Lell M, Wolf W, Waldfahrer F, et al. Single-cycle induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy or surgery in patients with head and neck cancer: what are the best predictors of remission and prognosis? *Cancer* 2015;121(8):1214–221222.
- [24] Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53(282):457.
- [25] Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966;50(3):163–70170.
- [26] Cox DR. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc B* 1972;34(2):187–220.
- [27] Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KGM. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *Ann Intern Med* 2015;162(1):55–63.



Zusätzliche Informationen zur Publikation:

*Supplementary information*

<http://www.sciencedirect.com/science/MiamiMultiMediaURL/1-s2.0-S0959804916325916/1-s2.0-S0959804916325916-mmc1.pdf/271325/html/S0959804916325916/9beca03b3c42aa656f041b5f2fcfbf495/mmc1.pdf>

*Table S1*

Characteristics and outcome among the intent-to-treat cohort of 52 DeLOS-II patients with advanced laryngeal/hypopharyngeal squamous cell carcinoma randomized to receive induction chemotherapy undergoing the extended response-evaluation program using 18F-FDG-PET/CT, CT-based volumetry, and clinical endoscopy are not significantly different. Shown are the data from Table 1 in separate comparisons regarding different IC-backbone treatment with TPF (TPF or TPFE) vs. without 5-fluorouracil (TP or TPE), and also comparisons of the four IC-treatment variants TPF, TPFE, TP, and TPE.

<http://www.sciencedirect.com/science/MiamiMultiMediaURL/1-s2.0-S0959804916325916/1-s2.0-S0959804916325916-mmc2.pdf/271325/html/S0959804916325916/63f933010601ef5eb8e667bc652b9f73/mmc2.pdf>

*Table S2*

Aggregated results from Kaplan-Meier analyses of various factors among LHSCC patients after dichotomization of responders according to results from receiver-operator characteristic (ROC) analyses. Significant results applying the log-rank test ( $p \leq 0.05$ ) are highlighted bold.

<http://www.sciencedirect.com/science/MiamiMultiMediaURL/1-s2.0-S0959804916325916/1-s2.0-S0959804916325916-mmc3.pdf/271325/html/S0959804916325916/17d8db2c14bf18c6c52c9f05b085c1c1/mmc3.pdf>

*Fig. S1*

CONSORT diagram (A) and flowchart (B) of treatment, diagnostic procedures and outcome of the 52 consecutive patients with advanced laryngeal and hypopharyngeal carcinoma in the phase II larynx preservation trial DeLOS-II treated in the University Hospital Leipzig.

<http://www.sciencedirect.com/science/MiamiMultiMediaURL/1-s2.0-S0959804916325916/1-s2.0-S0959804916325916-mmc4.pdf/271325/html/S0959804916325916/5e22bb4aa8d17679a3a0a5c542078d5b/mmc4.pdf>

*Fig S2*

Waterfall plots for various parameters among the DeLOS-II patients studied; results are separated by vertical lines for the four treatment groups according to the type of IC received (indicated above the columns). Within each IC group, the patients are sorted according to the classification of the primary's response estimated during re-evaluation endoscopy.

<http://www.sciencedirect.com/science/MiamiMultiMediaURL/1-s2.0-S0959804916325916/1-s2.0-S0959804916325916-mmc4.pdf>

mmc5.pdf/271325/html/S0959804916325916/09bf543dcda473445e02eaae931cabf7/mmc5.pdf

*Fig. S3*

Kaplan–Meier curves for OS and TSS in all LHSCC patients.

<http://www.sciencedirect.com/science/MiamiMultiMediaURL/1-s2.0-S0959804916325916/1-s2.0-S0959804916325916-mmc6.pdf/271325/html/S0959804916325916/66538ce35038af55c4468588cf1c075e/mmc6.pdf>

*Fig. S4*

Kaplan–Meier curves for OS and TSS in responders.

<http://www.sciencedirect.com/science/MiamiMultiMediaURL/1-s2.0-S0959804916325916/1-s2.0-S0959804916325916-mmc7.pdf/271325/html/S0959804916325916/84c7991e9dcd5795105f395dddcc7078/mmc7.pdf>

*Fig. S5*

Kaplan–Meier curves for LFS in responders.

<http://www.sciencedirect.com/science/MiamiMultiMediaURL/1-s2.0-S0959804916325916/1-s2.0-S0959804916325916-mmc8.pdf/271325/html/S0959804916325916/fc425b0a55ed9f4cd3e9990f547a768d/mmc8.pdf>

*Fig. S6*

Larynx preservation (LP) and late salvage laryngectomy (sTL) are essential for overall and tumour-specific survival among endoscopic responders (n = 39) but are not different in T4a versus T2 and T3 categories, whereas the LFS-score  $\leq 16$  is associated with superior survival and successful LP that is not related to T category or localisation of the LHSCC.

<http://www.sciencedirect.com/science/MiamiMultiMediaURL/1-s2.0-S0959804916325916/1-s2.0-S0959804916325916-mmc9.pdf/271325/html/S0959804916325916/0bbc9ca941618d4b0ebae4a0a3a4c13a/mmc9.pdf>

*Fig. S7*

Kaplan–Meier curves for overall (OS; A, C), and tumour-specific survival (TSS; B, D) of the total n = 52 patients of the DeLOS-II sub-cohort (A and B), and non-responders (C and D) are shown together with p values from log-rank tests.

<http://www.sciencedirect.com/science/MiamiMultiMediaURL/1-s2.0-S0959804916325916/1-s2.0-S0959804916325916-mmc10.pdf/271325/html/S0959804916325916/243fe207e363c3ce876989a033083dca/mmc10.pdf>

### 3. Zusammenfassung der Arbeit

Kumulative Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med. an der medizinischen Fakultät der Universität Leipzig

**„Induktionschemotherapie (IC) gefolgt von Strahlentherapie zum Larynxerhalt bei fortgeschrittenen Larynx- und Hypopharynxkarzinomen: Prädiktion des Outcomes nach einem Zyklus“**

eingereicht von: Anne Krüger

angefertigt am Universitätsklinikum Leipzig AöR

Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde/Plastische Chirurgie

Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Dietz

Betreut von:

Prof. Dr. med. Andreas Dietz

Dr. rer. nat. Gunnar Wichmann

eingereicht im Juni 2017

Zu Beginn der 1990er Jahre veröffentlichte die „*Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group*“ die erste Studie zum Larynxerhalt durch Induktionschemotherapie (IC) gefolgt von Strahlentherapie (RT), die eine Gleichwertigkeit und damit eine Alternative zur klassischen chirurgischen Therapie des fortgeschrittenen Larynxkarzinoms (UICC III/IV) aufzeigte [11]. Es wurde erstmals demonstriert, dass Induktionschemotherapie mittels Cisplatin (P) und 5-Fluoruracil (F) gefolgt von Strahlentherapie (IC+RT) eine bezüglich des onkologischen Ergebnisses geeignete Alternative zur Laryngektomie ist. Dies war der Anstoß für eine Vielzahl weiterer Studien zur Optimierung der larynxerhaltenden Therapie und zur Definition von Prädiktoren für eine erfolgreiche Therapie. Zu diesen zählen Tumoreigenschaften, wie das T- bzw. N-Stadium [31] sowie das primäre Tumolvolumen [41]. Des Weiteren wurden prognosebestimmende Faktoren auf molekularer Ebene definiert [34,35,42]. Aber auch metabolische Werte, die mittels <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT erhoben werden können [37,39,43–45], wurden dargelegt. Dennoch wurde der optimale Prädiktor bisher noch nicht gefunden.

Die zweiarmige DeLOS-II Studie [40], aus welcher die für die Dissertation untersuchte Subkohorte stammt, nutzte die Induktionschemotherapie zur Patientenselektion. Patienten mit fortgeschrittenem Larynx- oder Hypopharynx tumor (UICC III/IV) erhielten einen Zyklus Induktionschemotherapie (IC-1). In Arm A erhielten die Patienten Docetaxel, Cisplatin und 5-FU. In Arm B wurde zu den bereits genannten Chemotherapeutika zusätzlich der Antikörper Cetuximab verabreicht. 5-FU wurde im Studienverlauf (Amendment II) wegen erhöhtem Nebenwirkungsprofil aus dem Therapieprotokoll entfernt. Patienten, die nach dem ersten Zyklus eine endoskopische Oberflächenreduktion von mindestens 30% erreichten (Responder), erhielten weitere zwei Zyklen Induktionschemotherapie gefolgt von Strahlentherapie. Konnte keine derartige Oberflächenreduktion erreicht werden, wurde dem Patienten eine totale Laryngektomie empfohlen. Unsere Analysen der klinischen Verläufe zeigen, dass jene Responder das höchste Risiko hatten an einem tumorbedingten Tod zu sterben, die ein Rezidiv erlitten ( $p=0,001$ ) oder bei denen nach Per-Protokoll-Therapie eine Laryngektomie im Form einer Salvage-OP wegen gescheitertem kurativen Versuch des Larynxerhalts ( $p=0,015$ ) durchgeführt werden musste. Zudem konnte in unserer Kohorte dargelegt werden, dass laryngektomierte Patienten mit weniger als 30% Oberflächenreduktion nach IC-1, obwohl sie als Nonresponder durchweg schlechtere Charakteristika aufwiesen als die Responder, ein besseres Überleben hatten. Diese Erkenntnis bestätigt Ergebnisse anderer Arbeiten, die darstellen konnten, dass sich eine sofortige Laryngektomie bei Patienten mit fortgeschrittenem Larynxkarzinom vorteilhaft auf das Gesamtüberleben auswirkt [27]. Dies verdeutlicht die Relevanz der richtigen Patientenselektion für eine organerhaltende Therapie. Mit dem von uns entwickelten LFS-Score (LFS steht für das laryngektomiefreie Überleben) könnte ein Klassifikator gefunden sein, mit dem es möglich wird, jene Patienten zu selektieren, die die größte Chance haben, ohne Rezidiv oder Salvage-Laryngektomie nach larynxerhaltender Therapie zu überleben. Der positive prädiktive Wert des Scores für das Risiko einer Salvage-Laryngektomie beträgt 93,8%. Anzumerken ist, dass die Klassifikation mittels LFS-Score in der durchgeführten Untersuchung an eine Bedingung geknüpft ist. Bei der endoskopischen Responsebewertung nach IC-1 muss der Patient eine primäre Tumoroberflächenreduktion von mindestens 30% aufweisen, andernfalls sollte immer eine sofortige Laryngektomie durchgeführt werden. Der LFS-Score setzt sich aus vier unabhängigen Variablen zusammen, die mit einem Cox-Modell ermittelt wurden und

dessen gerundete *Hazard Ratios* als Punkte aufaddiert die Score-Punkte ergeben. Zu den vier unabhängigen Variablen gehören das Vorhandensein von mehr als zwei suspekten Halslymphknoten vor Therapiebeginn (12 Punkte), ein primäres Tumolvolumen in der CT-Volumetrie nach IC-1  $> 20\%$  des prätherapeutischen Volumens (6 Punkte), ein Gesamttumolvolumen von  $> 5,6$  ml nach IC-1 in der CT-Volumetrie (5 Punkte) und ein Quotient  $> 1,51$  aus maximalem und durchschnittlich standardisiertem Aufnahmewert ( $SUV_{max}/SUV_{mean}$ ) nach IC-1 (4 Punkte). Der durch eine *Receiver-Operating-Characteristic*-Kurve ermittelte Grenzwert von 16,5 Punkten ermöglicht die angestrebte bessere Patientenselektion für den Therapieversuch des Larynxerhalts. Patienten mit weniger oder gleich 16 LFS-Score-Punkten sind für das weitere larynxerhaltende Therapiekonzept geeignet, da diese Patienten ein signifikant besseres tumorspezifisches Überleben (TSS,  $p=0,001$ ) und Gesamtüberleben (OS,  $p=0,015$ ) zeigen. Dem gegenüber stehen die Patienten mit mehr als 16 Punkten, die ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv haben, sofern sie weiter nach DeLOS-II-Protokoll therapiert werden.

Nach der Definition des LFS-Scores, stellte sich die Frage, ob es für Patienten Ausschlusskriterien von der larynxerhaltenden Therapie und somit von der Anwendung des Scores gibt. Ein internationales Konsensus-Panel unter Lefebvre und Ang [46] definierte in einer Übersichtsarbeit Rahmenbedingungen und Empfehlungen, wie eine larynxerhaltende Therapie und entsprechende klinische Studien strukturiert sein sollten und welche Patienten geeignet bzw. ungeeignet seien. Dazu zählt der Ausschluss von Patienten mit T4-Tumoren und Hypopharynx-tumoren von larynxerhaltenden Therapieversuchen. Die Analysen der Patienten unserer Kohorte bestätigt diese Thesen nicht. Es wurden keine signifikanten Unterschiede des laryngektomiefreien Überlebens festgestellt, weder bei der Betrachtung T4a vs. andere Tumorstadien; ( $p=0,173$ ), noch bei der Lokalisation (Larynx vs. Hypopharynx;  $p=0,584$ ). Im Gegensatz dazu erweist sich der LFS-Score sowohl im Bezug zum laryngektomiefreien ( $p=0,001$ ), als auch zum tumorspezifischen ( $p=0,001$ ) und Gesamtüberleben ( $p=0,015$ ) als signifikant. Schlussfolgernd sollte man weder T4-Tumoren noch Hypopharynx-tumoren von larynxerhaltenden Therapiestudien ausschließen. Bei Betrachtung anderer möglicher Unterscheidungsmerkmale, korrelierte eine Oberflächenverkleinerung des Primums von mehr als 70% nach IC-1 mit einem LFS-Score kleiner bzw. gleich 16 Punkten

( $p=0,016$ ). Diese Oberflächenreduktion bedingt ein signifikant besseres laryngektomiefreies Überleben ( $p=0,047$ ) und trägt somit zu einem sicheren tumorspezifischen Überleben bei.

Die Ergebnisse zeigen, dass es unabhängig vom Tumorstadium oder der Lokalisation möglich scheint mit dem LFS-Score eine Balance zwischen Larynxerhalt und therapeutischer Sicherheit zu finden, ohne den Patienten dem Risiko eines tumorbedingten Todes auszusetzen. Darüber hinaus ermöglicht die neu definierte Variable der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT-Ratio ( $\text{SUV}_{\text{max}}/\text{SUV}_{\text{mean}}$ ) – im Gegensatz zur Höhe von SUV-Werten – eine bessere Vergleichbarkeit der Messwerte verschiedener Zentren, da sie unabhängig vom PET/CT-Gerät und den damit verbundenen Schwankungen bei Messungen mit Geräten unterschiedlicher Hersteller ist. In weiteren prospektiven Studien sollte die Klassifizierung von Patienten mittels des LFS-Scores geprüft werden.

## 4. Literaturverzeichnis

- [1] B.W. Stewart, C.P. Wild, World Cancer Report 2014, International Agency for Research on Cancer/World Health Organization, Lyon, 2014.
- [2] Leon Barns, John W. Eveson, Peter Reichart, David Sidranski, Pathology and genetics of head and neck tumours, World Health Organization, Lyon, 2005.
- [3] G. Gatta, L. Botta, M.J. Sanchez, L.A. Anderson, D. Pierannunzio, L. Licitra, Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EURO CARE-5 population-based study, *Eur J Cancer* (2015), pii: S0959-8049(15)00749-2.
- [4] International Union against Cancer, TNM classification of malignant tumours, 7th ed., Wiley-Blackwell, Chichester, 2010.
- [5] A. Boehm, F. Lindner, G. Wichmann, U. Bauer, C. Wittekind, M. Knoedler, F. Lordick, S. Dietzsch, M. Scholz, R. Kortmann, A. Dietz, Impact of indication-shift of primary and adjuvant chemo radiation in advanced laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma, *Eur Arch Otorhinolaryngol* 272 (8) (2015) 2017–2025.
- [6] J. Bernier, C. Dommenege, M. Ozsahin, K. Matuszewska, J.-L. Lefebvre, R.H. Greiner, J. Giralt, P. Maingon, F. Rolland, M. Bolla, F. Cognetti, J. Bourhis, A. Kirkpatrick, M. van Glabbeke, Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer, *N Engl J Med* 350 (19) (2004) 1945–1952.
- [7] J.S. Cooper, T.F. Pajak, A.A. Forastiere, J. Jacobs, B.H. Campbell, S.B. Saxman, J.A. Kish, H.E. Kim, A.J. Cmelak, M. Rotman, M. Machtay, J.F. Ensley, Chao, K. S. Clifford, C.J. Schultz, N. Lee, K.K. Fu, Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck, *N Engl J Med* 350 (19) (2004) 1937–1944.
- [8] M.R. Vergeer, P.A.H. Doornaert, D.H.F. Rietveld, C.R. Leemans, B.J. Slotman, J.A. Langendijk, Intensity-modulated radiotherapy reduces radiation-induced morbidity and improves health-related quality of life: results of a nonrandomized prospective study using a standardized follow-up program, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74 (1) (2009) 1–8.
- [9] T.-L. Huang, W.-L. Tsai, C.-Y. Chien, T.-F. Lee, F.-M. Fang, Quality of life for head and neck cancer patients treated by combined modality therapy: the therapeutic benefit of technological advances in radiotherapy, *Qual Life Res* 19 (9) (2010) 1243–1254.
- [10] S. Rathod, T. Gupta, S. Ghosh-Laskar, V. Murthy, A. Budrukkar, J. Agarwal, Quality-of-life (QOL) outcomes in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) compared to three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT): evidence from a prospective randomized study, *Oral Oncol* 49 (6) (2013) 634–642.
- [11] The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer., *N Engl J Med* 324 (24) (1991) 1685–1690.
- [12] J. Lefebvre, D. Chevalier, B. Lubinski, A. Kirkpatrick, L. Collette, T. Sahmoud, Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group, *J Natl Cancer Inst* 88 (13) (1996) 890–899.
- [13] J.B. Vermorken, E. Remenar, C. van Herpen, T. Gorlia, R. Mesia, M. Degardin, J.S. Stewart, S. Jelic, J. Betka, J.H. Preiss, D. van den Weyngaert, A. Awada, D. Cupissol, H.R. Kienzer, A. Rey, I. Desautois, J. Bernier, J.-L. Lefebvre, Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer, *N Engl J Med* 357 (17) (2007) 1695–1704.

- [14] M.R. Posner, D.M. Hershock, C.R. Blajman, E. Mickiewicz, E. Winkquist, V. Gorbounova, S. Tjulandin, D.M. Shin, K. Cullen, T.J. Ervin, B.A. Murphy, L.E. Racz, R.B. Cohen, M. Spaulding, R.B. Tishler, B. Roth, R.d.C. Viroglia, V. Venkatesan, I. Romanov, S. Agarwala, K.W. Harter, M. Dugan, A. Cmelak, A.M. Markoe, P.W. Read, L. Steinbrenner, A.D. Colevas, C.M. Norris JR, R.I. Haddad, Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer, *N Engl J Med* 357 (17) (2007) 1705–1715.
- [15] A. Argiris, D.E. Heron, R.P. Smith, S. Kim, M.K. Gibson, S.Y. Lai, B.F. Branstetter, D.M. Poslusny, L. Wang, R.R. Seethala, S. Dacic, W. Gooding, J.R. Grandis, J.T. Johnson, R.L. Ferris, Induction docetaxel, cisplatin, and cetuximab followed by concurrent radiotherapy, cisplatin, and cetuximab and maintenance cetuximab in patients with locally advanced head and neck cancer, *J Clin Oncol* 28 (36) (2010) 5294–5300.
- [16] J.A. Bonner, P.M. Harari, J. Giralt, R.B. Cohen, C.U. Jones, R.K. Sur, D. Raben, J. Baselga, S.A. Spencer, J. Zhu, H. Youssoufian, E.K. Rowinsky, K.K. Ang, Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival, *Lancet Oncol* 11 (1) (2010) 21–28.
- [17] J.A. Bonner, P.M. Harari, J. Giralt, N. Azarnia, D.M. Shin, R.B. Cohen, C.U. Jones, R. Sur, D. Raben, J. Jassem, R. Ove, M.S. Kies, J. Baselga, H. Youssoufian, N. Amellal, E.K. Rowinsky, K.K. Ang, Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck, *N Engl J Med* 354 (6) (2006) 567–578.
- [18] A.A. Forastiere, H. Goepfert, M. Maor, T.F. Pajak, R. Weber, W. Morrison, B. Glisson, A. Trotti, J.A. Ridge, C. Chao, G. Peters, D.-J. Lee, A. Leaf, J. Ensley, J. Cooper, Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer, *N Engl J Med* 349 (22) (2003) 2091–2098.
- [19] A.A. Forastiere, Q. Zhang, R.S. Weber, M.H. Maor, H. Goepfert, T.F. Pajak, W. Morrison, B. Glisson, A. Trotti, J.A. Ridge, W. Thorstad, H. Wagner, J.F. Ensley, J.S. Cooper, Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer, *J Clin Oncol* 31 (7) (2013) 845–852.
- [20] M. Machtay, J. Moughan, A. Trotti, A.S. Garden, R.S. Weber, J.S. Cooper, A. Forastiere, K.K. Ang, Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis, *J Clin Oncol* 26 (21) (2008) 3582–3589.
- [21] P. Boscolo-Rizzo, F. Maronato, C. Marchiori, A. Gava, Da Mosto, Maria Cristina, Long-term quality of life after total laryngectomy and postoperative radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy for laryngeal preservation, *Laryngoscope* 118 (2) (2008) 300–306.
- [22] S. Urba, G. Wolf, A. Eisbruch, F. Worden, J. Lee, C. Bradford, T. Teknos, D. Chepeha, M. Prince, N. Hogikyan, J. Taylor, Single-cycle induction chemotherapy selects patients with advanced laryngeal cancer for combined chemoradiation: a new treatment paradigm, *J Clin Oncol* 24 (4) (2006) 593–598.
- [23] A. Dietz, V. Rudat, J. Dreyhaupt, M. Pritsch, F. Hoppe, R. Hagen, L. Pfreundner, U. Schroder, Induction chemotherapy with paclitaxel and cisplatin followed by radiotherapy for larynx organ preservation in advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer offers moderate late toxicity outcome (DeLOS-I-trial).
- [24] R.S. Weber, B.A. Berkey, A. Forastiere, J. Cooper, M. Maor, H. Goepfert, W. Morrison, B. Glisson, A. Trotti, J.A. Ridge, Chao, K. S. Clifford, G. Peters, D.J. Lee, A. Leaf, J. Ensley, Outcome of Salvage Total Laryngectomy Following Organ Preservation Therapy, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 129 (1) (2003) 44.
- [25] A. Dietz, A. Boehm, G. Wichmann, D. Niederwieser, S. Dietzsch, M. Fuchs, Multimodal laryngeal preservation: current data-based opinion, *HNO* 60 (1) (2012) 19–31.



- [26] A. Trotti, T.F. Pajak, C.K. Gwede, R. Paulus, J. Cooper, A. Forastiere, J.A. Ridge, D. Watkins-Bruner, A.S. Garden, K.K. Ang, W. Curran, TAME: development of a new method for summarising adverse events of cancer treatment by the Radiation Therapy Oncology Group, *Lancet Oncol* 8 (7) (2007) 613–624.
- [27] S. Grover, S. Swisher-McClure, N. Mitra, J. Li, R.B. Cohen, P.H. Ahn, J.N. Lukens, A.A. Chalian, G.S. Weinstein, B.W. O'Malley JR, A. Lin, Total Laryngectomy Versus Larynx Preservation for T4a Larynx Cancer: Patterns of Care and Survival Outcomes, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 92 (3) (2015) 594–601.
- [28] E.A.R. Theunissen, A.J. Timmermans, C.L. Zuur, O. Hamming-Vrieze, J. Paul de Boer, F.J.M. Hilgers, van den Brekel, Michiel W M, Total laryngectomy for a dysfunctional larynx after (chemo)radiotherapy, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 138 (6) (2012) 548–555.
- [29] W.M. Mendenhall, T3-4 squamous cell carcinoma of the larynx treated with radiation therapy alone, *Semin Radiat Oncol* 8 (4) (1998) 262–269.
- [30] W.M. Mendenhall, A.A. Mancuso, P. Strojan, J.J. Beitler, C. Suarez, T.-F. Lee, J.A. Langendijk, J. Corry, A. Eisbruch, A. Rinaldo, A. Ferlito, Impact of primary tumor volume on local control after definitive radiotherapy for head and neck cancer, *Head & neck* 36 (9) (2014) 1363–1367.
- [31] C. Le Tourneau, M. Velten, G.-M. Jung, G. Bronner, H. Flesch, C. Borel, Prognostic indicators for survival in head and neck squamous cell carcinomas: analysis of a series of 621 cases, *Head & neck* 27 (9) (2005) 801–808.
- [32] R.K. Narayanaswamy, M. Potharaju, A.N. Vaidhyswaran, K. Perumal, Pre-radiotherapy Haemoglobin Level is A Prognosticator in Locally Advanced Head and Neck Cancers Treated with Concurrent Chemoradiation, *J Clin Diagn Res* 9 (6) (2015) XC14-XC18.
- [33] R. Semrau, R.-P. Mueller, H. Stuetzer, S. Staar, U. Schroeder, O. Guntinas-Lichius, M. Kocher, H.T. Eich, A. Dietz, M. Flentje, V. Rudat, P. Volling, M. Schroeder, H.E. Eckel, Efficacy of intensified hyperfractionated and accelerated radiotherapy and concurrent chemotherapy with carboplatin and 5-fluorouracil: updated results of a randomized multicentric trial in advanced head-and-neck cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64 (5) (2006) 1308–1316.
- [34] E. Kostareli, D. Holzinger, O. Bogatyrova, T. Hielscher, G. Wichmann, M. Keck, B. Lahrmann, N. Grabe, C. Flechtenmacher, C.R. Schmidt, T. Seiwert, G. Dyckhoff, A. Dietz, D. Höfler, M. Pawlita, A. Benner, F.X. Bosch, P. Plinkert, C. Plass, D. Weichenhan, J. Hess, HPV-related methylation signature predicts survival in oropharyngeal squamous cell carcinomas, *J Clin Invest* 123 (6) (2013) 2488–2501.
- [35] G. Wichmann, M. Rosolowski, K. Krohn, M. Kreuz, A. Boehm, A. Reiche, U. Scharrer, D. Halama, J. Bertolini, U. Bauer, D. Holzinger, M. Pawlita, J. Hess, C. Engel, D. Hasenclever, M. Scholz, P. Ahnert, H. Kirsten, A. Hemprich, C. Wittekind, O. Herbarth, F. Horn, A. Dietz, M. Loeffler, The role of HPV RNA transcription, immune response-related gene expression and disruptive TP53 mutations in diagnostic and prognostic profiling of head and neck cancer, *Int J Cancer* 137 (12) (2015) 2846–2857.
- [36] R. Kumar, D. Halanaik, A. Malhotra, Clinical applications of positron emission tomography-computed tomography in oncology, *Indian journal of cancer* 47 (2) (2010) 100–119.
- [37] J.W. Kim, J.S. Oh, J.-L. Roh, J.S. Kim, S.-H. Choi, S.Y. Nam, S.Y. Kim, Prognostic significance of standardized uptake value and metabolic tumour volume on (18)F-FDG PET/CT in oropharyngeal squamous cell carcinoma, *Eur J Nucl Med Mol* 42 (9) (2015) 1353–1361.
- [38] A.S. Allal, D.O. Slosman, T. Kebdani, M. Allaoua, W. Lehmann, P. Dulguerov, Prediction of outcome in head-and-neck cancer patients using the standardized uptake value of 2-18Ffluoro-2-deoxy-D-glucose, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59 (5) (2004) 1295–1300.
- [39] S. Semrau, M. Haderlein, D. Schmidt, M. Lell, W. Wolf, F. Waldfahrer, M. Uder, H. Iro, T. Kuwert, R. Fietkau, Single-cycle induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy or surgery in

- patients with head and neck cancer: what are the best predictors of remission and prognosis?, *Cancer* 121 (8) (2015) 1214–1222.
- [40] Dietz A., DeLOS-II. Randomised phase II screening study to the use of a TPF-chemotherapy (short induction) before TPF induction, radiotherapy with or without cetuximab in the primary therapy of the only by laryngectomy operable carcinoma of the larynx/hypopharynx.: EudraCT-Nr.: 2006-006091-38, Clinical trials.gov, NCT00508664, 2007.
  - [41] T. Rutkowski, A. Wygoda, K. Składowski, B. Hejduk, R. Rutkowski, Z. Kołosza, B. Maciejewski, Prognostic role of tumor volume for radiotherapy outcome in patient with T2 laryngeal cancer, *Strahlenther Onkol* 189 (10) (2013) 861–866.
  - [42] E. Kostareli, T. Hielscher, M. Zucknick, L. Baboci, G. Wichmann, D. Holzinger, O. Mücke, M. Pawlita, A. Del Mistro, P. Boscolo-Rizzo, Da Mosto, Maria Cristina, G. Tirelli, P. Plinkert, A. Dietz, C. Plass, D. Weichenhan, J. Hess, Gene promoter methylation signature predicts survival of head and neck squamous cell carcinoma patients, *Epigenetics* 11 (1) (2016) 61–73.
  - [43] M. Rohde, A.-K. Dyrvig, J. Johansen, J.A. Sørensen, O. Gerke, A.L. Nielsen, P.F. Høilund-Carlsen, C. Godballe, 18F-fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography/computed tomography in diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis, *Eur J Cancer* 50 (13) (2014) 2271–2279.
  - [44] M. Machtay, M. Natwa, J. Andrel, T. Hyslop, P.R. Anne, J. Lavarino, C.M. Intenzo, W. Keane, Pretreatment FDG-PET standardized uptake value as a prognostic factor for outcome in head and neck cancer, *Head & neck* 31 (2) (2009) 195–201.
  - [45] F. Ampil, G. Caldito, C. Reiser, S. Devarakonda, A. Takalkar, C.-A. Nathan, G. Mills, The prognostic utility of (18)F-FDG-PET metabolic tumor response after chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer, *Acta oncologica* 54 (7) (2015) 1066–1067.
  - [46] J.-L. Lefebvre, K.K. Ang, Larynx preservation clinical trial design: key issues and recommendations-a consensus panel summary, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73 (5) (2009) 1293–1303.

## 5. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

ABB. 1: ALTERSSPEZIFISCHE ERKRANKUNGSRATEN DES LARYNXKARZINOMS NACH GESCHLECHT IN DEUTSCHLAND 2011-2012; JE 100.000 EW (ROBERT-KOCH-INSTITUT, 2014) .....	3
ABB. 2: ÜBERSICHT DER ENTWICKLUNG DER INZIDENZEN NEU DIAGNOSTIZIERTER LARYNXKARZINOME, DER STERBEFÄLLE UND DER 5-JAHRESÜBERLEBENSRATE DES LARYNXKARZINOMS ÜBER DIE JAHRE 1975- 2013 IN DEN USA (SEER STAT FACT SHEETS: LARYNX CANCER; <a href="http://seer.cancer.gov/statfacts/html/LARYN.HTML">HTTP://SEER.CANCER.GOV/STATFACTS/HTML/LARYN.HTML</a> ) .....	4
TAB. 1: AJCC/UICC-STADIEN EINTEILUNG NACH TNM-KLASSIFIKATION; (NACH EGDE SB,BYRD DR,COMPTONC,EDS. AJCC-CANCER STAGING MANUAL. 7TH ED. NEW YORK, NY.: 2010) .....	6

## 6. Anhang

### (A) Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der Publikation, die den Kern der vorliegenden Arbeit darstellt, beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

Leipzig, den 19.06.2017

Anne Krüger

(B) Erklärung zu Eigenanteil an Publikation

Die multizentrische DeLOS-II-Studie wurde von 2007 beginnend durchgeführt. Seit 2013 war ich in dieser klinischen Phase-II-Studie mit der Zusammenstellung aller Daten von 52 Leipziger Patienten befasst. Gemeinsam mit Dr. rer. nat. Gunnar Wichmann sammelte ich alle klinischen und auf Bildgebung basierenden Daten von DeLOS-II-Patienten der Leipziger Kohorte und war zentral an der Erstellung des Datensatzes für die statistischen Analysen beteiligt. Gemeinsam mit OA Dr. med. Andreas Boehm, Prof. Dr. med. Regine Kluge, Marlen Kolb und Dr. rer. nat. Gunnar Wichmann diskutierte ich alle Quelldaten. Ich war zentral beteiligt an deren Kuration, Klassifizierung und Umkodierungen sowie der Bewertung der aus den statistischen Analysen resultierenden Ergebnisse inklusive der Kaplan-Meier-Kurven und Cox-Modelle. Ebenso war ich an der Interpretation der finalen Daten und deren Verschriftlichung zentral involviert. Insbesondere erstellte ich die Abbildungen Fig. S1 (CONSORT-Diagramm und Flowchart der klinischen Verläufe) und Fig. S2 (Wasserfall-Plots). Gemeinsam mit Dr. rer. nat. Gunnar Wichmann schrieb ich die erste Version des Manuskripts, verwaltete die zitierte wissenschaftliche Literatur und erstellte die Referenzliste. Die finale Version schrieb ich mit Dr. rer. nat. Gunnar Wichmann. Ich war am Einreichungsprozess des Manuskripts beteiligt.

Leipzig, den 19.06.2017

Anne Krüger

## (C) Bestätigung der Koautoren zur Erklärung des Eigenanteils an der Publikation

„Induction chemotherapy (IC) followed by radiotherapy for larynx preservation in advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer: Outcome prediction after one cycle IC by a score based on clinical evaluation, CT-based volumetry, and  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT“, erschienen in *European Journal of Cancer*

Geteilte Erstautorenschaft mit Dr. Wichmann

Koautoren der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde/Plastische Chirurgie – Universitätsklinikum Leipzig

Gunnar Wichmann

06.06.2017

.....

Leipzig, den



Marlen Kolb

06.06.2017

.....

Leipzig, den



Mathias Hofer

06.06.2017

.....

Leipzig, den



Andreas Dietz

06.06.2017

.....

Leipzig, den



„Induction chemotherapy (IC) followed by radiotherapy for larynx preservation in advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer: Outcome prediction after one cycle IC by a score based on clinical evaluation, CT-based volumetry, and  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT“, erschienen in *European Journal of Cancer*

Geteilte Erstautorenschaft mit Dr. Wichmann

Koautoren aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin – Universitätsklinikum Leipzig

Sandra Purz

06.06.2017

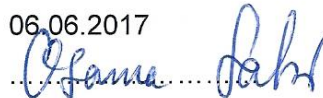


Leipzig, den

---

Osama Sabri

06.06.2017

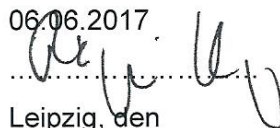


Leipzig, den

---

Regine Kluge

06.06.2017



Leipzig, den

„Induction chemotherapy (IC) followed by radiotherapy for larynx preservation in advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer: Outcome prediction after one cycle IC by a score based on clinical evaluation, CT-based volumetry, and  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT“, erschienen in *European Journal of Cancer*

Geteilte Erstautorenschaft mit Dr. Wichmann


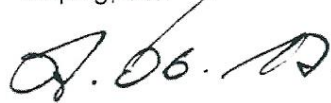
Koautoren aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde/Plastische Chirurgie, Universitätsklinikum Leipzig – mit zwischenzeitlich abweichendem Tätigkeitsort

---

Andreas Boehm

06.06.2017

.....  
Leipzig, den


---

Milos Fischer

06.06.2017

.....  
Leipzig, den

---

Stefan Müller

06.06.2017

.....  
Leipzig, den



„Induction chemotherapy (IC) followed by radiotherapy for larynx preservation in advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer: Outcome prediction after one cycle IC by a score based on clinical evaluation, CT-based volumetry, and  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT“, erschienen in *European Journal of Cancer*


Geteilte Erstautorenschaft mit Dr. Wichmann

Koautoren aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde/Plastische Chirurgie, Universitätsklinikum Leipzig – mit zwischenzeitlich abweichendem Tätigkeitsort

---

Andreas Boehm	06.06.2017 ..... Leipzig, den
---------------	-------------------------------------

---

Milos Fischer	06.06.2017 .....  Leipzig, den
---------------	--

---

Stefan Müller	06.06.2017 ..... Leipzig, den
---------------	-------------------------------------

---

„Induction chemotherapy (IC) followed by radiotherapy for larynx preservation in advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer: Outcome prediction after one cycle IC by a score based on clinical evaluation, CT-based volumetry, and  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT“, erschienen in *European Journal of Cancer*

Geteilte Erstautorenschaft mit Dr. Wichmann

Koautoren aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde/Plastische Chirurgie, Universitätsklinikum Leipzig – mit zwischenzeitlich abweichendem Tätigkeitsort

---

Andreas Boehm

06.06.2017

.....

Leipzig, den

---

Milos Fischer

06.06.2017


.....

Leipzig, den

---

Stefan Müller

06.06.2017

.....

Leipzig, den 06.06.2017

---

## (D) Lebenslauf

Anne Krüger, geboren am 05.02.1989 in Wurzen  
ledig

1995 – 1999	Grundschulen Wurzen
1999 – 2005	Mittelschule Wurzen, Abschluss: Realschulabschluss
2005 – 2008	Berufsschulzentrum Grimma, Abschluss: Abitur
2009 – 2011	Studium der Humanmedizin, Justus-Liebig-Universität Gießen, 1. Staatsexamen
2011 – 2015	Studium der Humanmedizin, Universität Leipzig
seit 2014	Doktorand im Forschungslabor der HNO-Universitätsklinik Leipzig
2015	2. und 3. Staatsexamen Humanmedizin, Approbation als Arzt
seit 2016	Assistenzarzt der Allgemeinmedizin am Krankenhaus Grimma

Leipzig, den 19.06.2017

Anne Krüger

## (E) Danksagung

Ich möchte hiermit die Gelegenheit nutzen und mich bei den Personen bedanken, die an der Entstehung dieser Arbeit mitgewirkt haben. Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Andreas Dietz, der es mir ermöglicht hat diese Arbeit in seinem Institut zu erstellen. Darüber hinaus möchte ich meinem Betreuer Herrn Dr. Gunnar Wichmann für die zahlreichen und unermüdlichen fachlichen Gespräche, Ratschläge und Anmerkungen danken, die mich auf dem Weg zur fertigen Arbeit unterstützt haben. Nicht nur, dass er mich in die Welt des wissenschaftlichen Arbeitens eingeführt hat, auch konnte er Licht in die Dunkelheit der medizinischen Statistik bringen. Ohne Herrn Dr. Wichmanns motivierenden Worten und immer neuen Ideen, trotz Rückschlägen, wäre das Erstellen dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Mein Dank gebührt auch Prof. Dr. Regine Kluge für das Bereitstellen der PET/CT-Daten und die Einführung in die PET/CT-Messungen und Bildbewertungen. Ebenso danke ich Herrn Dr. Patrick Stumpp für die zur Verfügung gestellten CT-Volumetrie Daten. Mein Dank gebührt auch den HNO-Ärzten der Uniklinik Leipzig Dr. Andreas Böhm, Dr. Mathias Hofer und Dr. Milos Fischer für die erhobenen Endoskopiedaten, wie auch den Unterstützern aus dem HNO Forschungslabor insbesondere Marlen Kolb für die Unterstützung und die konstruktiven Verbesserungsvorschläge, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Zu guter Letzt möchte ich auch meiner Familie und Freunden danken, die mich in der Zeit unterstützt und motiviert haben.